

Aus der Neurologischen Klinik und Poliklinik der  
Ludwig-Maximilians-Universität München  
Direktorin: Univ. Prof. Dr. med. Marianne Dieterich

„Untersuchung der Otolithenfunktion und Okulomotorik  
bei  
Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparalyse“

Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Nora-Ioana Dinca  
aus  
Bukarest, Rumänien

2018

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Strupp

Mitberichterstatter: PD Dr. Vera Zingler  
Prof. Dr. Robert Gürkov

Mitbetreuung durch die promovierte Mitarbeiterin: Dr. med. Nicolina Goldschagg

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 18.10.2018

## Eidesstattliche Versicherung

Dinca, Nora-Ioana

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**"Untersuchung der Otolithenfunktion und Okulomotorik bei Patienten mit progressiver supranukleärer Blickparalyse"**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Graben-Neudorf, 23.10.2017

---

Ort, Datum

Nora-Ioana Dinca

---

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

# Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<u><b>Seite</b></u> <b>5</b>
<b>Teil 1. Einleitung</b>	<b>6-10</b>
1.1. Motivation für die Studie	6
1.2. Klinik und Pathophysiologie der progressiven supranukleären Blickparese (PSP)	6-8
1.3. Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und das vestibulo-okuläre und das vestibulo-spinale System	8-9
1.4. Fragestellung	9-10
<b>Teil 2. Methodik</b>	<b>10 -24</b>
2.1. Untersuchte Personen	10
2.2. Untersuchungsmethoden	11-24
2.2.1. Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)	12-17
2.2.1.1. Okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMP)	12-16
2.2.1.2. Cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale (cVEMP)	17
2.2.2. Video-Okulomotorik	18-19
2.2.3. Video-Head-Impulse-Test (Video-HIT)	19
2.2.4. Posturographie	19-20
2.2.5. Subjektive visuelle Vertikale (SVV)	20-21
2.2.6. Kalorische Testung	21-22
2.2.7. Sturzkalender	22
2.2.8. Fragebögen	22-23
2.2.8.1. Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS)	23
2.2.8.2. Dizziness Handicap Inventory (DHI)	23
2.2.8.3. Fall Efficacy Scale-International (FES-I)	23
2.3. Statistische Analyse	23-24
<b>Teil 3. Ergebnisse</b>	<b>24-54</b>

3.1.	Patientengruppe	24-25
3.2.	Vergleichsgruppe	25-26
3.3.	Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)	26-32
3.3.1.	Okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMP)	26-30
3.3.1.1.	Monopolare Ableitung	27
3.3.1.2.	Bipolare Ableitung	27-28
3.3.1.3.	Die monopolare und die bipolare Ableitungen im Vergleich	28-30
3.3.2.	Cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale (cVEMP)	31-32
3.4.	Untersuchung der Okulomotorik mit der Video-Okulographie	32-39
3.4.1.	Sakkaden	32-35
3.4.2.	Blickhaltefunktion	35
3.4.3.	Blickfolgebewegung	35 -37
3.4.4.	Optokinetischer Nystagmus (OKN)	37-39
3.5.	Video-Head-Impulse-Test (Video-HIT)	39-40
3.6.	Posturographie	40-49
3.7.	Subjektive visuelle Vertikale (SVV)	49
3.8.	Kalorische Testung	49-50
3.9.	Sturzkalender	50
3.10.	Klinische Scores	50-53
3.10.1.	Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS)	50-51
3.10.2.	Dizziness Handicap Inventory (DHI)	51-52
3.10.3.	Fall Efficacy Scale-International (FES-I)	52-53
3.11.	Korrelationen	53-54
<b>Teil 4. Diskussion</b>		<b>54-77</b>
4.1.	Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse	54-56
4.2.	Vergleich mit vorherigen Studien	56-62
4.2.1.	Das vestibuläre System	56-57
4.2.2.	Das okulomotorische System	58-59

4.2.3. Posturographie	59-62
4.3. Interpretation der Ergebnisse	63-74
4.3.1. Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)	63-64
4.3.2. Okulomotorik	64-66
4.3.2.1. Sakkaden	64-65
4.3.2.2. Blickhaltefunktion	65
4.3.2.3. Blickfolgebewegung	65-66
4.3.2.4. Optokinetischer Nystagmus (OKN)	66
4.3.3. Posturographie	67-69
4.3.4. Der vestibulo-okuläre Reflex (VOR) und die kalorische Testung	69-70
4.3.5. Subjektive visuelle Vertikale (SVV)	70-71
4.3.6. Klinische Scores	71-74
4.4. Limitationen der Studie	74-76
4.4.1. Stichprobenumfang	74-75
4.4.2. Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse	75
4.4.3. Patientenkollektiv	75
4.4.4. Probandenkollektiv	76
4.4.5. Methodik	76
4.5. Zusammenfassung der Studie	76-77
Teil 5. Anhang	78-89
5.1. Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS)	78-82
5.2. Dizziness Handicap Inventory (DHI)	83-84
5.3. Fall Efficacy Scale-International (FES-I)	85
5.4. Sturzkalender	86-89
Teil 6. Literaturverzeichnis	90-94

## Abkürzungsverzeichnis

<b>PSP</b>	<b>-progressive supranukleäre Blickparese</b>
<b>PSP-P</b>	<b>-PSP-parkinsonism</b>
<b>PSP-PAGF</b>	<b>-PSP- pure akinesia with gait freezing</b>
<b>PSP-CBS</b>	<b>-PSP-corticobasal syndrome</b>
<b>PSP-PNFA</b>	<b>-PSP-progressive non-fluent aphasia</b>
<b>oVEMP</b>	<b>-okuläre vestibulär evozierte Potentiale</b>
<b>cVEMP</b>	<b>-cervikale vestibulär evozierte Potentiale</b>
<b>PSPRS</b>	<b>-Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale</b>
<b>DHI</b>	<b>-Dizziness Handicap Inventory</b>
<b>FES-I</b>	<b>-Falls Efficacy Scale-International</b>
<b>DSGZ</b>	<b>-Deutsches Schwindel- und Gleichgewichtszentrum</b>
<b>HIT</b>	<b>-Head-Impulse-Test, Kopfimpulstest</b>
<b>VOR</b>	<b>-vestibulo-okulärer Reflex</b>
<b>aVOR</b>	<b>-angulärer vestibulo-okulärer Reflex</b>
<b>tVOR</b>	<b>-translatationaler vestibulo-okulärer Reflex</b>
<b>SVV</b>	<b>-subjektive visuelle Vertikale</b>
<b>VCR</b>	<b>-vestibulo-collischer Reflex</b>
<b>OKN</b>	<b>-optokinetischer Nystagmus</b>
<b>VOG</b>	<b>-Videookulographie</b>
<b>SPV</b>	<b>-Slow Phase Velocity</b>
<b>SWJ</b>	<b>-Square Wave Jerks</b>
<b>TS</b>	<b>-Total Sway</b>
<b>SP</b>	<b>-Sway Path</b>
<b>RMS</b>	<b>-Root Mean Square</b>
<b>riMLF</b>	<b>-rostraler interstitieller Nucleus des medialen longitudinalen Fasciculus</b>
<b>PPN</b>	<b>-Nucleus pedunculo-pontinus</b>
<b>INC</b>	<b>-Nucleus interstitialis (Cajal)</b>
<b>EMG</b>	<b>-Elektromyographie</b>
<b>SCM</b>	<b>-Musculus sternocleidomastoideus</b>
<b>HWS</b>	<b>-Halswirbelsäule</b>
<b>AR</b>	<b>-Assymetry Ratio</b>
<b>cMRT</b>	<b>-kraniale Magnetresonanztomographie</b>
<b>fMRI</b>	<b>-funktionelle Magnetresonanztomographie</b>
<b>FDG-PET</b>	<b>-Fluorodesoxyglukose (FDG)-Positron Emission Tomographie (PET)</b>
<b>r</b>	<b>-Korrelationskoeffizient nach Pearson</b>
<b>ρ</b>	<b>-Korrelationskoeffizient nach Spearman</b>
<b>SD</b>	<b>-Standard Deviation, Standardabweichung</b>
<b>MW</b>	<b>-Mittelwert</b>
<b>M</b>	<b>-männlich</b>
<b>W</b>	<b>-weiblich</b>
<b>Abb.</b>	<b>-Abbildung</b>

## TEIL 1: EINLEITUNG

### 1.1. Motivation für die Studie

Die progressive supranukleäre Blickparalyse (PSP, *Steele-Richardson-Olszewski-Syndrom*) ist eine Krankheit des späteren Alters und stellt sich als eine neurodegenerative Erkrankung dar. Seit der Erstbeschreibung der Erkrankung (*Steele et al, 1964 (1)*) ist die vertikale Blickparese das definierende klinische Symptom der PSP. Zusätzliche Erkrankungszeichen sind ein akinetisch-rigides Parkinson-Syndrom, das schlecht auf eine L-Dopa Gabe anspricht und das mit einer frühen Fallneigung mit Stürzen nach hinten einhergeht. Diese Krankheitscharakteristika gliedern das Krankheitsbild der PSP in den Komplex der atypischen Parkinson-Syndrome ein.

Da die Diagnose der PSP nur anhand dieser klinischen Zeichen festgelegt wird, können die Erstsymptome ein wichtiges Unterscheidungskriterium zwischen der PSP und anderen Parkinson-Syndromen darstellen.

Patienten mit PSP fühlen sich wegen ihrer Fallneigung im Alltag sehr beeinträchtigt. Auch sind Stürze eines der am häufigsten zum Tode führenden Ereignisse im Verlauf der Erkrankung (2–4).

Ein Grund für die frühen Stürze kann eine Funktionseinschränkung der peripher vestibulären Funktionen bei Patienten mit PSP sein. Während der Lokomotion spielen durch Otolithen vermittelte Reize eine wesentliche Rolle zur Auslösung des vestibulo-okulären und des vestibulo-spinalen Reflexes. Diese Reflexbögen passen die Augenposition, sowie den Muskeltonus an, sodass eine stabile Blick- und Körperhaltung während der Bewegung im Raum gewährleistet wird. Pathologien in den peripheren vestibulären Funktionen verursachen folglich posturale Instabilität, die zur Sturzneigung führen kann. Diese Funktionen können durch verschiedene technische Untersuchungsmethoden erfasst werden, sodass auffällige Untersuchungsergebnisse den Weg zu einer früheren PSP-Diagnose weisen könnten.

Je früher die Diagnose der PSP erfolgt, desto früher können eventuelle periphere vestibuläre Defizite durch ein gezieltes Training verbessert werden. Aktuell sind jedoch nur symptomatische Therapieoptionen bekannt, die den Krankheitsverlauf an PSP nicht beeinflussen.

In dieser Studie soll die Otolithenfunktion, sowie das Ausmaß der Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit PSP erfasst und mit der Stand- und Gangstabilität, der Sturzfrequenz und dem klinischen Befinden der Patienten verglichen werden. Eventuelle Einschränkungen der peripher vestibulären Funktionen können zu einem verbesserten Verständnis der Pathogenese der Erkrankung führen und eventuell eine gezielte Therapie zur Verbesserung der posturalen Instabilität und der häufigen Sturzneigung bei Patienten mit PSP, welche die Lebensqualität sowie die Lebenserwartung der Patienten deutlich einschränkt (2–4), in die Wege leiten.

### 1.2. Klinik und Pathophysiologie der progressiven supranukleären Blickparese (PSP)

Die PSP ist eine neurodegenerative Erkrankung des ZNS aufgrund einer sporadischen Tauopathie. Die aktuelle klinische Definition der PSP ist im Rahmen des internationalen PSP-Workshops des NINDS (*National Institute of Neurological Disorders and Stroke*) festgelegt worden und die Diagnose erfolgt nach den Kriterien von *Litvan et al. 1996a (3)*.



Im Rahmen der PSP sind besonders mesencephale Strukturen von der Degeneration betroffen. Die morphologische und funktionelle Veränderung der Neurone betrifft meistens Zentren, die den Hirnnerven, die die äußeren Augenmuskeln innervieren (N. oculomotorius, N. trochlearis und N. abducens) übergeordnet sind. Es sind multiple Areale des Mittelhirns, wie Globus pallidus, Substantia nigra, Ncl. subthalamicus, Ncl. ruber, Tectum, das periaquäduktale Grau, Ncl. dentatus, Locus coeruleus, die inferiore Olive oder das pontine Tegmentum von der neuronalen Degeneration betroffen (1).

Diese supranukleäre Neurodegeneration erklärt nicht nur den Namen der Diagnose, sondern auch die früheste Ausfallerscheinung im Zuge der Erkrankung - die fortschreitende Beeinträchtigung der Augenmotilität, die zur falschen Ansteuerung der Augenmuskeln und bis zur Augenmuskelplegie führen kann. Typischerweise sind in den Anfangsstadien der Erkrankung die vertikale Sakkaden verlangsamt und im weiteren Krankheitsverlauf auch die horizontale Sakkaden. Diese Augenbewegungsstörungen können dann im Endstadium der Erkrankung bis in eine totale Blickparalyse übergehen. Da die supranukleären mesencephalen Zentren für die willkürliche Augenbewegungen, wie Sakkaden oder Blickfolgebewegungen zuständig sind, fallen diese Bewegungen zuerst aus, während unwillkürliche Augenbewegungen und Reflexe im Laufe der Erkrankung bis in den Endstadien noch auslösbar sind.

Außer dem führenden Zeichen der supranukleären Blickparese sind die Pseudobulbärparalyse, die Dysarthrie, die dystonische Rigidität des Halses und der oberen Körperhälfte, sowie eine milde Demenz weitere Symptome der Erkrankung (1). Die Patienten klagen dann über Akinese, Rigor und häufige Sturzneigung, ein Beschwerdekomples, der die Erkrankung an PSP zu den atypischen Parkinsonsyndromen einordnet.

Wegen der sich im Verlauf schnell entwickelnden und zu der parkinsonschen Erkrankung ähnlichen Symptomatik (Bradykinese, Rigor der Körperachse und der Gliedmaßen und gelegentlich Tremor), wird die PSP oft fälschlicherweise als Morbus Parkinson eingeordnet. Anders als beim idiopathischen Morbus Parkinson weisen Patienten mit PSP jedoch besonders früh im Krankheitsverlauf eine posturale Instabilität und häufige Stürze, vor allem nach hinten, auf (5,6).

Da man aber an ein atypisches Parkinson-Syndrom erst nach Nichtansprechen der Patienten auf eine Hochdosis-L-Dopa Therapie, nach einer raschen Demenzentwicklung oder nach immer häufiger auftretenden Stürze denkt, ist die Diagnose des Steele-Richardson-Olszewski-Syndroms meistens eine Ausschlussdiagnose, die meistens verspätet erfolgt. Frühe Augenbewegungsstörungen bei Patienten mit neurologischen Symptomen, sollten jedoch von Anfang an die Verdachtsdiagnose PSP denken lassen.

Die PSP gehört außerdem zu den sogenannten *Tauopathien* und ist somit auch mit der Alzheimer Demenz verwandt. Das Mikrotubuli bindende Protein *Tau* ist eines der Hauptkomponenten der neurofibrillären Inklusionen (7), die sowohl bei der Alzheimer Erkrankung, als auch bei der PSP entdeckt worden sind. Gemeinsam für die neurodegenerativen Tauopathien ist die Tatsache, dass durch verschiedene post-translationale Modifikationen (z.B. als Folge einer mitochondrialen Dysfunktion (8) ) freie Radikale gebildet werden. Diese oxidieren dann zelluläre Strukturen und führen zur Hyperphosphorylierung des Tau-Proteins (9). Die dadurch modifizierte Tau-Proteine können nicht mehr an die Mikrotubuli binden und werden dadurch nicht mehr proteolytisch abgebaut (10). Folglich lagern sich die veränderte Proteine in verschiedenen Hirnregionen und -strukturen ab (Ncl. subthalamicus, Globus pallidus internus und externus, periaquäduktales Grau, Nucl. pontes, Substantia nigra (11)). Dies führt im Verlauf der neurodegenerativen Tauopathien zur vermehrten Zellschädigung und letztendlich zur Zellapoptose mit entsprechenden Funktionsverluste und den da-

zugehörigen Ausfallerscheinungen. Da sich die neurofibrillären Tau-Proteine in zahlreichen Hirnregionen ablagern können, sind die Ausfallerscheinungen der PSP sehr heterogen. Dies führt dazu, dass mehrere unterschiedliche klinisch-pathologische PSP-Subtypen beschrieben worden sind (6). Diese atypische PSP-Syndrome unterscheiden sich von der klassischen PSP (Richardson-Typ, PSP-RS) in den klinischen Symptomen und in dem Schweregrad der Erkrankung.

Zu der Gruppe gehörend und von *Williams et al.* (6) beschrieben worden sind der PSP-Parkinsonismus (PSP-P), die PSP-Akinesie mit Gang-Blockaden/Freezing Gait (pure akinesia with gait freezing, PSP-PAGF), das kortikobasale PSP-Syndrom (PSP-CBS) und die progressive, nichtfluente PSP-Aphasie (PSP-PNFA). Bei der PSP-P tritt die Bradykinesie der Gliedmaßen, der axiale Rigor der Körperachse und der Gliedmaßen und bei einigen Patienten der Tremor früh im Verlauf der Erkrankung. Bei der PSP-P sind die Tau-Ablagerungen weniger ausgeprägt als bei der klassischen PSP-RS.

Die PSP-PAGF ist gekennzeichnet durch 'Einfrieren' des Ganges (gait freezing) und durch Mikrographie und Hypophonie. Die PAGF-Patienten weisen eine schwere Neurodegeneration im Globus pallidus, Substantia nigra und Ncl. subthalamicus.

Patienten mit PSP-CBS leiden unter einer progredienten asymmetrischen Dystonie und Apaxie, während sich die PSP-PNFA eher durch Sprachstörungen kennzeichnet. Bei den beiden letzten Unterformen ist die Tau-Pathologie schwerwiegender als bei dem PSP-P-Syndrom.

Die vielfältigen möglichen unterschiedlichen Ausfallerscheinungen führen dazu, dass die Diagnose PSP später im Verlauf der Erkrankung und erst nach der Beurteilung des Zusammenspiels zwischen der klinischen Erscheinung der Patienten und den apparativen Untersuchungen (z.B. Orthoptik, Videookulographie, Posturographie) sowie der Bildgebung (cMRT) erfolgt. Wegen der problematischen Unterscheidung der Erkrankung von der Parkinson Krankheit, lässt sich schwer auch die Prävalenz der PSP schätzen. Diese beträgt nach *Nath et al. 2000* (12) und *Schrag et al. 1999* (13) 5-6 PSP-Fälle pro 100.000 Einwohner. Die Patienten erkranken mit durchschnittlich 63 Jahren (45-73 Jahren) und haben eine geschätzte mittlere Überlebenszeit von 5-6 Jahren (*Litvan et. al 1996c (3)*). Die erwartete Überlebenszeit liegt dabei in einem breiten Konfidenzintervall (2-16,6 Jahre), da die mit den unterschiedlichen PSP-Subtypen assoziierten mannigfaltigen Ausfallerscheinungen in unterschiedlichen Maßen die Prognose der Patienten beeinflussen können. Demenz, Dysphagie und häufige Stürze sind mit einer schlechten Prognose assoziiert (3,14,15).

Das Krankheitsbild der PSP verschlechtert sich meistens schnell und die Erkrankung schreitet voran, ohne dass bis jetzt eine kausale Therapie zur Verfügung steht.

### **1.3. Die progressive supranukleäre Blickparese (PSP) und das vestibulo-okuläre und vestibulo-spinale System**

Informationen vom peripheren Vestibularorgan und die weiterer zentraler Verschaltungen ermöglichen die Blickstabilisierung mit Hilfe des vestibulo-okulären Reflexes und die Haltsstabilität durch die vestibulo-spinale Reflexschleife. Die umfangreiche Überprüfung der Funktionen des Gleichgewichtssystems bei Patienten mit progressiven supranukleären Blickparese (PSP) kann Aussagen über eventuelle Pathologien der Otolithenorganen oder der Bogengängen ermöglichen.

Bisher sind mehrere Ursachen, wie die Bradykinesie, die Rigidität, die abnormale vestibulo-spinale Reflexschleife oder die supranukleäre Blickparese für die posturale Instabilität der Patienten mit PSP postuliert worden (16,17). Jedoch steht der genaue Pathomechanismus

der häufigen Stürze, die mit dem Krankheitsbild der PSP assoziiert sind, noch nicht eindeutig fest und bedarf weiterer experimenteller Untersuchungen.

Patienten mit PSP weisen verminderte und verlangsamte vertikale Sakkaden, eine Vergenzstörung und eine eingeschränkte Fähigkeit die Blickrichtung bei einem neuen Blickziel anzupassen auf (17). Interessanterweise kann die Blickparese der Patienten jedoch mit Hilfe des angulären vestibulo-okulären Reflexes (aVOR), welcher die Bogengänge testet, überwunden werden (17). Im Gegensatz dazu konnte gezeigt werden, dass der translationale VOR, welcher über den Otolithenorgane, insbesondere über den Sakkulus, vermittelt wird, bei Patienten mit PSP nur eingeschränkt auslösbar ist (16,17).

Durch die Ableitung der cVEMP wird die sakkuläre Reizantwort des vestibulo-spinalen Reflexes abgebildet (18). Eine vorherige Studie (16) zeigte, dass bei Patienten mit PSP im Vergleich zu einem altersadaptierten Normalkollektiv verminderte cVEMP Amplituden ableitbar sind (16). Diese Beobachtung hat die Hypothese, dass die PSP mit einer sakkulären Dysfunktion einhergeht, in die Wege geleitet. Diese Betrachtung steht jedoch im Gegensatz zu der Beobachtung, dass die muskuläre Steifigkeit der Halsmuskulatur und damit die erhöhte elektromyographische Aktivität des Musculus sternocleidomastoideus (SCM), die bei Patienten mit PSP häufig zu beobachten ist, zu erhöhten cVEMP Amplituden führen würde (19).

Die Schlussfolgerung der vorherigen Studienuntersuchungen war, dass die abnormalen Otolithen- vermittelten Reflexe bei Patienten mit PSP teilweise ursächlich für die häufige Sturzneigung der Patienten sein könnten (16). Dadurch und da die Retropulsion, sowie die pathologischen Stürze, v. a. nach hinten, mit der Funktionsebene des Utrikulus übereinstimmen, ist zu erwarten, dass sich diese Störung in den gravizeptiven Bahnen ebenfalls mittels okulär vestibulär evozierten Potentialen (oVEMP), die die utrikuläre Funktion testen, erfassen lässt.

Um dies zu überprüfen und um weitere Erkenntnisse über die Ursache der häufigen Stürze bei Patienten mit PSP zu gewinnen, haben wir im Rahmen unserer Studie das vestibulo-okuläre und das vestibulo-spinale System bei Patienten mit PSP systematisch mit Hilfe mehreren technischen Untersuchungsmethoden analysiert.

#### **1.4. Fragestellung**

Wie oben erläutert, sind bis zum jetzigen Zeitpunkt mehrere Studien zu der Untersuchung des vestibulo-okulären und des vestibulo-spinalen Systems bei Patienten mit PSP publiziert worden. Die bisher publizierten Ergebnisse sind teils widersprüchlich und in keiner dieser Studien ist das vestibuläre System systematisch getestet worden, sondern nur als Teilbeobachtung bezüglich einer einzigen oder weniger klinischen Untersuchungen (z.B. cVEMP (16,20), VOR (21) oder Posturographie (22)).

Das Ziel unserer Studie war folglich eine kombinierte Untersuchung der Funktion des okulomotorischen und des vestibulären Systems bei Patienten mit PSP.

Im Rahmen unserer Studie haben wir das periphere Vestibularorgan bei **17 Patienten mit PSP** untersucht indem wir

1. die **Bogengangsfunktion** durch die Überprüfung des **aVOR** und durch die **kalorische Testung**,
2. die **sakkuläre** Funktion durch die Ermittlung der **cVEMP**,
3. die Funktion des **Utrikulus** durch die Ableitung der **oVEMP**, sowie durch die Ermittlung der **SVV**

geprüft haben.

Die Ergebnisse der vestibulären Untersuchungen haben wir dann mit den

4. Einschränkungen des **okulomotorischen Systems** durch die **videookulographische** Untersuchung (VOG) und der
5. **posturalen Stabilität** quantifiziert mit Hilfe der **Posturographie** und der Sturzdokumentation mittels **Sturzkalenders** in Verbindung gesetzt.

Die Untersuchungsergebnisse unserer Patientengruppe haben wir mit einem **alters- und geschlechtsadaptierten Normalkollektiv** verglichen.

Um Rückschlüsse über das Krankheitsstadium und die Beeinträchtigung der Patienten im Alltag zu ziehen, haben unsere Patienten

6. die Fragen der **PSP Rating Scale (PSPRS)**,
7. des **Dizziness Handicap Inventory (DHI)** und
8. der **Falls Efficacy Scale-International (FES-I)** beantwortet.

Dadurch konnten wir die subjektive Beeinträchtigung der Patienten einschätzen, die wir mit den objektiven Ergebnissen der technischen Untersuchungen in Verbindung gesetzt haben.

Im Anschluss dieser Arbeit haben wir dann unsere Erkenntnisse mit den Beobachtungen der **vorherigen Studien** verglichen.

## TEIL 2: METHODIK

### 2.1. Untersuchte Personen

#### Patienten

Einschlusskriterien für das Patientenkollektiv waren

- klinisch wahrscheinliche PSP (3)
- langsam progrediente Erkrankung
- Erkrankungsbeginn nach dem 40. Lebensjahr
- vertikale supranukleäre Blickparese (nach oben oder unten) und /oder
- Verlangsamung der vertikalen Sakkaden und prominente posturale Instabilität mit Stürzen im ersten Jahr nach Krankheitsbeginn
- Einwilligungs- und Kooperationsfähigkeit

#### Probanden

Die Voraussetzungen für die Aufnahme der Probanden in der alters- und geschlechtsgematchten Vergleichsgruppe waren das Fehlen einer neurologischen Erkrankung und die Abwesenheit von Schwindelsymptomen.

#### Studieneinwilligungen und Ethikkommission

Alle Untersuchungen erfolgten nach Aufklärung und schriftlicher Einwilligung aller an den Untersuchungen der Studie teilnehmenden Personen.

Die Untersuchungen wurden nach Zustimmung der Ethikkommission der *Ludwig-Maximilians-Universität* in Übereinstimmung mit der *Deklaration von Helsinki-Edinburgh (2000)*, durchgeführt. Die Patienten und die Probanden wurden über den Ablauf

der Untersuchung eingehend aufgeklärt und mussten ihre schriftliche Einwilligungserklärung abgeben.

## **2.2. Untersuchungsmethoden**

Alle Untersuchungen haben an einem einzigen Tag in den Untersuchungsräumen des DSGZ des Klinikums Großhadern stattgefunden.

Alle Messungen erfolgten sowohl bei den Patienten, als auch bei den Kontrollpersonen unter den gleichen standardisierten Bedingungen: im gleichen Untersuchungsraum, auf demselben Kippstuhl, unter gleichen Lichtverhältnissen und mit gleichen technischen Hilfsmitteln (mechanischer Impulsgeber, Kopfhörer, Elektroden, Videookulographiebrille, Posturographieplattform etc.).

Nach einer persönlichen Aufklärung durch den Studienarzt haben wir zuerst die technischen Untersuchungen durchgeführt. Die Reihenfolge der Untersuchungen ist nicht verbindlich gewesen und erfolgte aleatorisch, je nachdem welcher der Untersuchungsräume für die Durchführung der Studienuntersuchung frei war. Allerdings haben wir im Rahmen jeder Untersuchungseinheit die gleiche Untersuchungsreihenfolge bei allen Studienteilnehmer beibehalten. Die oVEMP sind immer vor den cVEMP abgeleitet worden und im Rahmen der okulomotorischen Untersuchung haben wir stets zuerst die Sakkaden, dann die Blickfolgebewegungen und zum Schluss die Blickhaltefunktion getestet. Im Anschluss haben wir bei den Patienten den HIT durchgeführt. Auch die posturographische Untersuchungen erfolgten nach einer bestimmten Reihenfolge. Bei allen Studienteilnehmern haben wir den Schwierigkeitsgrad der Untersuchung stufenweise erhöht, indem wir stets mit der Messung auf festem Boden mit offenen Augen und geradem Kopf angefangen haben. In der zweiten Untersuchungsrunde haben wir dann die Augen der Teilnehmer zugebunden. Danach sind diese aufgefordert worden nach oben zu schauen (Kopfreklination). Im letzten Rundgang haben wir dann die posturographischen Messungen auf Schaumstoff durchgeführt.

Auch haben wir darauf geachtet, dass die Patienten erst die technischen Untersuchungen durchführen und im Anschluss die Fragen der klinischen Scores beantworten, da für die ersteren ein höheres Aufmerksamkeitsniveau notwendig war.

Sowohl bei den Patienten, als auch bei den Probanden haben wir die okulär sowie die cervical evozierten vestibuläre Potentiale (o- und cVEMP) durchgeführt, um die utrikuläre (23) beziehungsweise die sakkuläre (18) Funktion zu untersuchen.

Die Okulomotorik wurde bei beiden Untersuchungsgruppen mittels Videookulographie aufgezeichnet, um Auffälligkeiten in der Durchführung von Sakkaden, der Blickhaltefunktion oder in der Ausführung von langsamen Blickfolgebewegungen zu objektivieren.

Zur Überprüfung der Funktion des horizontalen Bogenganges, haben wir bei den Patienten den HIT und eine kalorische Testung des Gehörganges durchgeführt. Somit haben wir den VOR sowohl im niedrigen (Kalorik), als auch im höheren (HIT) Frequenzbereich getestet.

Die Stand- und Haltungsregulation der Patienten und der Probanden ist mit Hilfe der Posturographieplattform untersucht worden.

Um das Ausmaß der individuellen Beeinträchtigung des Patienten festzustellen und eine Einschätzung des Krankheitsstadiums zu ermöglichen, haben die Patienten die Fragen der „Progressive supranuclear palsy rating scale (PSPRS, siehe Anhang 5.1.)“ beantwortet. Diese Skala ist speziell für Patienten mit supranukleärer Blickparalyse entwickelt worden und ermöglicht Rückschlüsse auf die Krankheitsprogression zu ziehen (24). Um eine Korrela-

tion der Otolithenfunktion und der Okulomotorik mit der subjektiven Beeinträchtigung der Patienten durch Schwindel und durch Sturzangst herstellen zu können, wurde bei den Patienten der „Dizziness Handicap Inventory (DHI, siehe Anhang 5.3.)“ (25) und die „Falls Efficacy Scale-International Version (FES-I, siehe Anhang 5.2.)“ (26) erhoben. Um die Sturzfrequenz quantifizieren zu können, haben die Patienten rückwirkend ihre Stürze in den letzten drei Monaten, sowie die sturzbedingte Verletzungen, in einem von uns vorgegebenen Sturzkalender (Anhang 5.4.) eingetragen.

Die Untersuchungen wurden von Ärzten bzw. Doktoranden mit ausreichender klinischer Erfahrung in den Untersuchungsräumen des Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrums durchgeführt. Die Untersuchungen sind einmalig gewesen. Auf Wunsch könnten die Patienten die Untersuchungsergebnisse für ihre weiterbehandelten Ärzte mitbekommen.

## Überblick

Im Rahmen der Studie sind folgende Untersuchungen durchgeführt worden:

### a. Patientenkollektiv

- oVEMP und cVEMP
- Videookulographie
- Video-Head-Impulse-Test (HIT)
- kalorische Testung
- Posturographie
- Subjektive visuelle Vertikale (SVV)
- Sturzkalender
- PSP Rating Scale (PSPRS)
- Dizziness Handicap Inventory (DHI)
- Falls Efficacy Scale-International (FES-I)

### b. nach Alter und Geschlecht angepasste Vergleichsgruppe

- oVEMP und cVEMP
- Videookulographie
- Posturographie

## 2.2.1. Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)

Die Ableitung der VEMP wird klinisch zur Testung der Otolithenfunktion eingesetzt. Dabei geben die durch Vibration induzierten oVEMP vornehmlich die Antwort des Utrikulus wieder (23), während die Klicklaut-hervorgerufenen cVEMP die sakkuläre Antwort abbilden (18). Zur Ableitung der VEMP sind die gleichen technischen Methoden wie in vorherigen Studien (27–29) angewendet worden.

### 2.2.1.1. Okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMP)

Für die Messung der oVEMP sind die Studienteilnehmer in Rückenlage mit dem Oberkörper in einem 30° Winkel von der Horizontalen positioniert worden. Die Messungen erfolgten auf einem Kipstuhl, dessen feste Position auf dem Boden des Untersuchungsraums markiert

wurde. Somit wurde sichergestellt, dass die Untersuchung der Kontrollprobanden und der Patienten immer in der gleichen standardisierten Position erfolgt.

Die Ableitungselektroden wurden jeweils 3 mm unter das kontralaterale linke und das rechte Auge (die Pupillenstellung war der Bezugspunkt) platziert und registrierten nacheinander die myogene Aktivität des Musculus obliquus inferior für das rechte und für das linke Auge.

Für die Ableitung der oVEMP sind Kopfimpulse, wie bei *Iwasaki et al.* (30) beschrieben, verabreicht worden. Die mechanische Impulse sind mit Hilfe eines Bruel and Kjaer Mini-Shaker vom Typ 4810 (Click für die Dauer von 1 ms mit einer Wiederholungsrate von 5/s) appliziert worden. Für die Stimulierung ist der Mini-Shaker in der Mitte der Haarlinie auf dem Stirn des Patienten (30% der Distanz zwischen Inion und Nasion) positioniert worden. Es ist stets der Durchschnitt von 50-100 Stimuli errechnet worden. Die Antwort auf dem Stimulus ist als Ausdruck des ersten negativen (N1) und dem darauf folgenden positiven Ausschlages (P1), mit einer Latenz von 10-20 ms abgebildet worden. Für die Auswertung hat man jeweils die N1- und die P1-Latenzen und Amplituden, sowie die Peak-to-Peak (N1-P1) Amplitude als Addition der durchschnittlichen Amplitude der beiden Ausschläge ermittelt. Um die muskuläre Voraktivierung auszuschalten wurde auch die korrigierte Peak-to-Peak Ratio als Quotienten zwischen der Peak-to-Peak-Amplitude und dem RMS-Wert gebildet. Die Seitendifferenz zwischen dem linken und dem rechten Auge wurden mit Hilfe der Asymmetry Ratio ( $AR = \{100 \times [(AL-AR)/(AL+AR)]\}$ ), wobei AL die Amplitude des linken und AR die Amplitude des rechten Auges ist) quantifiziert (21). Die Ergebnisse der Messungen der 17 Patienten mit PSP haben wir dann mit einer merkmalsadaptierten (Alter und Geschlecht) Kontrollgruppe verglichen.

Da die oVEMP Ableitungen von vielen Faktoren, so wie der Blickposition, der Elektrodenplatzierung, der muskulären Grundaktivität, oder der Anatomie der untersuchten Person abhängig sind, sind bisher keine eindeutige Leitlinien zur Ableitung der oVEMP festgelegt worden. Hinzu kommt, dass die Ableitung der oVEMP in maximaler Blickposition nach oben bei Patienten mit vertikaler Blickparese erschwert ist. Deswegen haben wir vor dem Start der eigentlichen Studie eine Vorstudie an Normalpersonen durchgeführt. Ziel der Vorstudie war die Erkundung der optimalen Bedingungen zur Ableitung der oVEMP. Dabei haben wir sowohl die Auswirkung der Blickposition der Probanden, als auch die der Elektrodenplatzierung, auf die Amplitudengrößen der oVEMP untersucht.

### **Ableitung der okulären vestibulär evozierten myogenen Potentiale (oVEMP) in Abhängigkeit von der Blickposition**

Klinisch etabliert ist die Messung der oVEMP im Maximalblick nach oben (z.B. (27-29)). Jedoch konfrontierten wir uns bei unserem Patientenkollektiv mit dem Problem, dass bei Patienten mit PSP früh im Krankheitsverlauf die Durchführung von vertikalen Sakkaden eingeschränkt ist. Im weiteren Krankheitsverlauf kann es dann zu einer vertikalen Blickparese kommen, die sich bis zu einer kompletten externen Ophthalmoplegie entwickeln kann.

Bei Aufforderung nach oben zu schauen, versuchen Patienten mit PSP den Maximalblick zu erreichen, schaffen dies aber meistens nicht. Mit diesem Hintergrundgedanken untersuchten wir schon zu Beginn an einem gesunden Probandenkollektiv, ob die Messung der oVEMP in anderen Blickrichtungen, z.B. während Geradeausblick oder sogar mit geschlossenen Augen, auswertbare Ergebnisse liefert.

Es gibt unterschiedliche Meinungen zu der Bedeutung einer standardisierten maximalen Blickposition. Einstimmigkeit besteht darin, dass oVEMP Amplituden mit nach oben steigender Blickrichtung zunehmen, sodass die optimale Blickposition bei einem Maximalblick

nach oben festgestellt wurde. Nur eine bisher veröffentlichte Studie postulierte eine optimale Blickposition bei 35° nach oben, ohne Zunahme der Amplitude bei Maximalblick nach oben (31).

An 28 gesunden Probanden (Alter zwischen 20 und 34 Jahre) haben wir die oVEMP in 7 unterschiedlichen Blickpositionen (Maximalblick nach oben, Blick 30°, 20° und 10° nach oben, Geradeausblick, Maximalblick nach unten und mit geschlossenen Augen) gemessen. Die Blickrichtungen wurden mit Hilfe eines Stirnbandes, das mit zwei Laserpointern versehen war und das auf die Augenhöhe der Probanden platziert worden ist, in Form von Leuchtpunkten an der Decke indiziert. Die unterschiedlichen Blickwinkel wurden mithilfe der Änderung des Winkels zwischen den beiden Lichtpointern variiert. Die unbewegliche Lichtquelle stellte immer den Geradeausblick dar, während der bewegliche Laserpointer stets die Blickposition indizierte. Indem der bewegliche Laser in den entsprechenden Blickwinkel positioniert wurde, wurde auch die an der Decke indizierte Soll-Blickrichtung geändert.

Nachdem in 0° Stuhlposition die Probanden ihren subjektiven Geradeausblick mit Hilfe eines Lichtpointers festgelegt haben, wurde der Stuhl in 30° Winkel gekippt und die 'Geradeaus' Lichtquelle ausgeschaltet, sodass nur der um die entsprechende Winkelgraden verstellte Lichtpunkt bei 2m Abstand Stuhl-Decke während der Untersuchung leuchtete. Der Blickwinkel entsprach somit stets dem Winkel zwischen den beiden Lichtquellen und wurde je nach Untersuchungsbedingung verändert.

Unter der Bedingung Maximalblick, 30°, 20° und 10° Blick nach oben haben alle (100%) Probanden reproduzierbare oVEMP gehabt. Während des Geradeausblickes konnten wir reproduzierbare Ergebnisse nur bei 21 (linkes Auge) und bei 22 Probanden (rechtes Auge) aus 24 Untersuchungspersonen (88 % bzw. 92%) ableiten und unter der Bedingung Maximalblick nach unten bei 22 (links) bzw. 21 (rechts) aus 28 Messungen (79% bzw. 75%). Mit geschlossenen Augen haben nur 16 (links) und 19 (rechts) Probanden aus 27 (59% bzw. 70%) reproduzierbare Potentiale gehabt.

Da die Untersuchungen unter Maximalblick nach oben die am besten reproduzierbaren oVEMP Ergebnissen lieferten, haben wir uns für unsere eigentliche PSP-Studie entschieden, den Maximalblick nach oben als Untersuchungsmethode festzulegen. Somit können wir unsere Ergebnisse mit den Untersuchungsergebnissen der anderen Studien, die die gleichen Untersuchungsbedingungen hatten, vergleichen. Unter diesen Umständen, wird der Maximalblick nach oben von den Patienten mit PSP durch Blickfolgebewegungen erreicht, die zwar eingeschränkt, aber bis in späten Krankheitsstadien noch durchführbar sind.

Die Ergebnisse der oVEMP Voruntersuchungen unter verschiedenen Blickpositionen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.



<b>Tabelle 1: Okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMP) - Amplituden und Latenzen unter unterschiedlichen Blickpositionen</b>														
	<b>Maximalblick nach oben</b>		<b>30° Aufblick</b>		<b>20° Aufblick</b>		<b>10° Aufblick</b>		<b>Geradeausblick</b>		<b>Maximalblick nach unten</b>		<b>Augen geschlossen</b>	
<b>reproduzierbare oVEMP</b>	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts	links	rechts
	26/26	26/26	28/28	28/28	28/28	28/28	28/28	28/28	21/24	22/24	22/28	21/28	16/27	19/27
<b>N1-P1 Amplitude (µV)</b>	26,98 (15,86)		27,94 (15,19)		25,27 (13,14)		20,33 (14,66)		16,80 (13,86)		13,78 (10,79)		19,10 (16,30)	
<b>korrigierte N1-P1 Amplitude (µV)</b>	1,92 (1,25)		1,94 (1,12)		1,89 (1,13)		1,7 (1,26)		1,51 (1,02)		1,32 (1,16)		1,67 (1,58)	
<b>N1 Latenz (ms)</b>	10,37 (3,46)		10,21 (3,05)		10,32 (3,27)		10,48 (3,05)		11,18 (4,04)		11,71 (3,39)		13,10 (4,02)	
<b>P1 Latenz (ms)</b>	15,19 (3,96)		15,46 (3,42)		15,77 (3,41)		15,88 (3,80)		16,29 (3,37)		15,28 (3,41)		19,68 (11,46)	
<b>N1 Amplitude (µV)</b>	11,72 (7,63)		11,04 (7,80)		9,95 (5,89)		8,17 (6,91)		7,14 (7,35)		6,00 (5,98)		9,17 (8,77)	
<b>P1 Amplitude (µV)</b>	15,92 (9,96)		16,64 (9,46)		15,28 (8,44)		12,02 (8,53)		10,11 (7,39)		8,10 (6,12)		10,07 (8,49)	

### **Ableitung der okulären vestibulär evozierten myogenen Potentiale (oVEMP) in Abhängigkeit von der Elektrodenplatzierung**

Im Rahmen unserer Studie haben wir durch unterschiedliche Platzierung der Elektroden zwei verschiedene oVEMP Ableitungsmethoden untersucht - die monopolare und die bipolare oVEMP Ableitung.

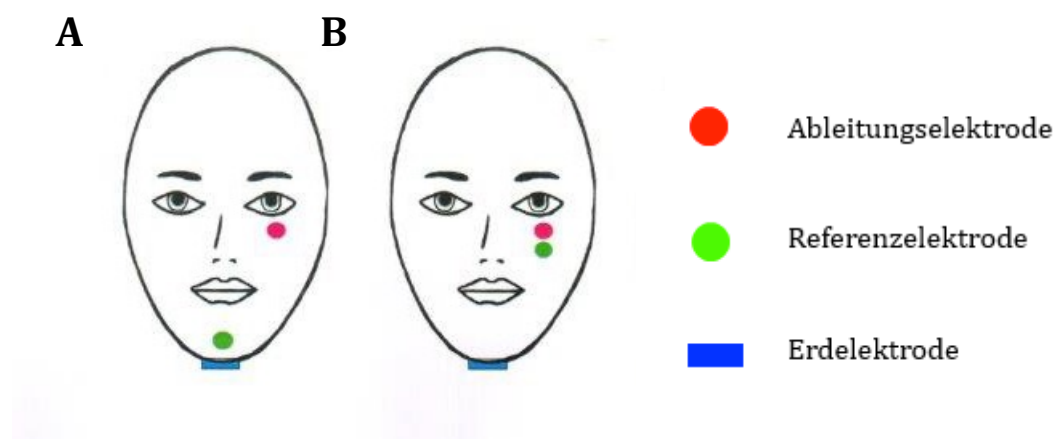
Für die unterschiedliche Ableitungsform ist lediglich die Positionierung der Referenzelektrode geändert worden. Die Ableitungselektroden sind stets 3mm unter dem kontralateralen Auge positioniert worden, während die Erdelektrode stets unter dem Kinn der Untersuchungsperson platziert worden ist.

#### **a. Monopolare Ableitung**

Bei der monopolaren Ableitung haben wir die Referenzelektrode auf dem Kinn der Untersuchungsperson angebracht.

#### **b. Bipolare Ableitung**

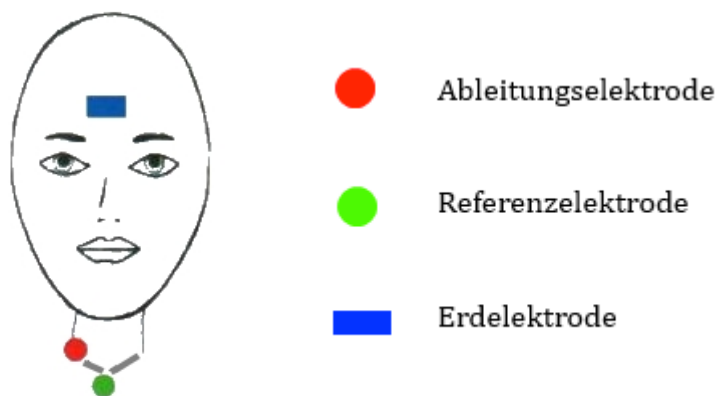
Für die bipolare Ableitung haben wir nur die Position der Referenzelektrode geändert, die nun 1 mm unter der jeweiligen Ableitungselektrode (kontralaterales Auge) platziert worden ist.



**Abb.1 A) oVEMP monopolare Ableitung für das linke Auge; B) oVEMP bipolare Ableitung für das linke Auge**

### 2.2.1.2. Cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale (cVEMP)

Für die Ermittlung der cVEMP sind die Patienten und die Probanden in Rückenlage, mit dem Oberkörper in einem 30° Winkel von der Horizontalen angehoben auf der Untersuchungsliege positioniert worden. Während der Untersuchung sind die Patienten gebeten worden, den Kopf aktiv nach vorne anzuheben, sodass die tonische Aktivität des Musculus sternocleidomastoideus (SCM) registriert werden konnte. Als Stimuli wurden über Kopfhörer monaurikulär, jeweils für das rechte und für das linke Ohr separat Klicklaute mit einer Frequenz von 500 Hz und einem Schalldruckpegel von 125 dB (lineare Amplitude, 1 ms Anstiegs-/Abfallzeit, 2ms Plateauzeit) in einer Rate von 5 pro Sekunde, verabreicht. Die Ableitungselektroden wurden links und rechts auf den jeweiligen SCM platziert, dabei ist die Referenzelektrode auf dem Sternum und die Erdelektrode auf der Stirn der Untersuchungsperson positioniert worden.



**Abb.2 Ableitung der cervikalen vestibulär myogenen evozierten Potentiale für das rechte Labyrinth**

Vor der Untersuchung haben wir sichergestellt, dass die Patienten auf beiden Ohren gehört haben, auch wenn in nicht wenigen Fällen von einer Lautstärkendifferenz zwischen den beiden Ohren berichtet wurde. Nachdem vom Untersucher überprüft wurde, dass die EMG >30  $\mu$ V beträgt (damit ausreichend tonische muskuläre Aktivität des SCM vorliegt) und die Elektrodenimpedanz stimmt, wurde die cVEMP Messung gestartet.

Die EMG Aktivität des SCM wurde registriert und amplifiziert und nach jeweils 100 wiederholten Stimuli vermittelt. Die sakkuläre Reizantwort infolge der Tonstimulation wurde durch eine Kurve mit einer initialen Positivierung (P13, nach ca. 13 ms), unmittelbar gefolgt durch einen negativen Ausschlag (N23, mit einer Latenz von ca. 23 ms). Es sind die Amplituden, sowie die Latenzen der beiden Ausschläge ermittelt worden. Außerdem wurde die Peak-to-Peak Amplitude, die sich als bestes Maß für die Interrater-Reliabilität dieser Methode erwiesen hat (32), als Summe der P13- und N23-Amplituden errechnet. Die korrigierte Peak-to-Peak Amplitude ergibt sich dann als Quotienten der ausgerechneten Peak-to-Peak Amplitude geteilt durch die muskuläre Voraktivierung des ipsilateralen SCM. Um die Seitendifferenz zwischen der linken und der rechten Seite darzustellen, wurde außerdem die AR in Prozent (siehe oVEMP) ausgerechnet.

### 2.2.2. Video-Okulomotorik

Mit Hilfe der Videookulographie (VOG) haben wir im Rahmen der Studie Augenbewegungen, wie Sakkaden, die Blickhaltefunktion oder Blickfolgebewegungen, analysiert und gemessen. Unter Zuhilfenahme der Videokamera sind auch die Augenbewegungen während der raschen Kopfdrehungen bei den HITs (siehe unten) aufgezeichnet worden.

Für die videookulographische Untersuchung im Rahmen unserer Studie ist ein *Eye See Cam System*® (33) verwendet worden. Die *Eye-See-Camera* ® ist eine Art Brille, die wie ein Stirnband am Kopf der untersuchten Person befestigt wird. Diese ist mit mehreren Kameras ausgestattet; die beiden Infrarotkameras nehmen die Augenbewegungen auf und dank einer Spiegelkonstruktion kann der Träger ganz normal sehen. Eine weitere Kamera dreht sich stets in Blickrichtung der Augen, während die vierte Kamera so montiert ist, dass sie immer genau das filmt, was in der Drehrichtung des Kopfes liegt.

Nachdem die Position und die Größe der Pupille des Patienten durch die Kalibrierung (die Patienten sollten nacheinander farbige Punkte in jeder Hauptblickrichtung- rechts, links, oben, unten, Mitte- an der Wand anschauen) registriert wurde, erlaubt die VOG eine zuverlässige Aufzeichnung der horizontalen und vertikalen Augenbewegungen ohne interferierende Muskelartefakte und deren zwei dimensional Darstellung mittels einer computerisierten Bildanalyse. Aufgrund der beeinträchtigten vertikalen Sakkaden bei den Patienten mit PSP wurde bei unzureichender Kalibration zuerst das Blickfolgesystem zur Kalibrierung verwendet. Ggf. wurden ausschließlich horizontale Sakkaden zur Kalibration genutzt, so wie im *Eye See Cam System* ® für einen solchen Fall vorgesehen.

Der Grenzwert für die uneingeschränkte Geschwindigkeit von Sakkaden ist bei 2 Standardabweichungen unter dem Mittelwert der Kontrollgruppe gesetzt worden.

Mit Hilfe der VOG haben wir im Rahmen unserer Studie bei den Patienten mit PSP folgende supranukleäre Augenbewegungen untersucht:

- Sakkaden (rasche Blickzielbewegungen)
- Blickhaltefunktion
- Blickfolgebewegungen (langsame Augenfolgebewegungen, „Pursuit“)
- OKN

Die Durchführbarkeit der Sakkaden wurde getestet, indem die untersuchte Person aufgefordert wurde verschiedene plötzlich auftretende Punkte an der Wand zu fixieren.

Die Blickhaltefunktion wurde überprüft, indem das Auge der untersuchten Person nach Fixierung eines bestimmten Fixationspunktes, die spezifische Position für 20 s beibehalten sollte; minimale Abweichung der Augenposition von  $< 1^\circ/\text{s}$  sind als normal eingestuft worden.

Bei der Blickfolgebewegung bewegte sich ein Zielpunkt auf einer gedachten horizontalen (links und rechts) und vertikalen (oben und unten) Linie hin und her. Der Blick der untersuchten Person sollte dieses Ziel möglichst genau folgen. Für die Analyse von Blickfolgebewegungen wird das *gain*, der Verhältnis der Geschwindigkeit der Augenbewegung zu der Bewegungsgeschwindigkeit des Reizes, errechnet. Bei einer glatten Blickfolgebewegung beträgt das *gain* 1,0. Im Rahmen der Untersuchung blieb die Bewegungsgeschwindigkeit des Stimulus stets konstant bei Frequenzen von 0,1 Hz bzw. von 0,2 Hz.

Der OKN gehört zu den okulomotorischen Reflexen. Er besteht aus einer langsamen Phase, in welcher das Auge ein sich bewegendes Objekt folgt und einer schnellen Phase, die die Rückstellbewegung des Auges ermöglicht. Mit der Überprüfung des optokinetischen Nystagmus lassen sich retino-okuläre Störungen auf einfache Weise erkennen. Ziel der Augen-

bewegungen ist es somit, die sich in der Umgebung bewegte Gegenstände konstant auf die *Fovea centralis* der Retina abzubilden um so eine optimale Bildschärfe zu erhalten. Bei der Testung des OKN sollten die Patienten ein sich bewegendes Muster von abwechselnd weißen und schwarzen Streifen an der Wand verfolgen.

### 2.2.3. Video-Head-Impulse-Test (HIT)

Der *Head-Impulse-Test* (34) testet die dynamische Funktion der Bogengänge. Zusammen mit der Videookulographie (siehe oben) bildet der Kopfpulstest (HIT) den angulären vestibulo-okulären Reflex (aVOR) ab. Durch die gleichzeitige Aufnahme der Augen- und der Kopfbewegungen wird der Quotient der Augen- und der Kopfwinkelgeschwindigkeit gebildet (*gain*). Da im Normalfall die Augenbewegungen den Kopfbewegungen unmittelbar nachfolgen, wird ein *gain* von 1,0 als ideales Ergebnis angesehen und als ein Hinweis dafür, dass der Reflexbogen des aVOR regelrecht funktioniert.

Vor der Durchführung des HIT ist der Patient aufgefordert worden ein ca. 60 cm an der Wand vor ihm projiziertes visuelles Target binokulär zu fixieren und die Fixation des projizierten Lichtpunktes auch während der raschen Kopfdrehung beizubehalten. Bei der Durchführung des HIT stand der Untersucher stets hinter dem davor sitzenden Patienten. Der Untersucher fasste mit beiden Händen rechts und links den Kopf des Patienten und bewegte diesen durch eine kurze, schnelle und ruckartige Bewegung mehrmals (ca. 8-10 Mal) hintereinander zur linken (Testung des linken horizontalen Bogenganges) und dann plötzlich zur rechten (Testung des rechten horizontalen Bogenganges) Seite.

Durch die videookulographische Aufnahme des Kopfpulstests (35) können eventuelle pathologische Korrektursakkaden, die von dem Untersucher im klinisch durchgeführten HIT nicht bemerkt werden können, registriert werden. Diese decken somit ein peripher vestibuläres Defizit des jeweiligen horizontalen Bogenganges auf.

### 2.2.4. Posturographie

Zur Beurteilung der Stand- und Haltungsregulation lassen sich auf einer Plattform posturographisch Körperschwankungen messen.

Dabei werden von der Posturographieplattform Körperschwankungen in der X-(seitlich bzw. rechts und links), Y- (vorwärts und rückwärts) und Z-Ebene (nach oben und unten) unter unterschiedlichen Bedingungen registriert. Somit wird mit Hilfe der Posturographie die Standunruhe im Raum, also die Abweichung vom Schwerpunkt des auf der Plattform stehenden Person, erfasst (36).

Die untersuchten Personen standen auf einer viereckigen Messplattform (*Kistler Type 9284*), die an jeder Ecke mit Hilfe eines piezoelektrischen Kraftumwandlers ortsbezogen die dort einwirkenden Kräfte (lateral (fx), anterior-posterior (fy), und vertikal (fz)) misst.

Die gesamte Körperschwankung, *total sway (TS)*, sowie die differenzierten Schwankungen um die jeweilige räumliche Achse (um die X-Achse als laterale Schwankungen, um die Y-Achse als anterior-posteriore, sowie um die Z-Achse als axiale Körperschwankungen) wurden als *sway path (SP)* registriert. Der SP Wert gibt somit der vom Körperschwerpunkt zurückgelegten Weg innerhalb der Messzeit (m/min) an. Der SP-Gesamtwert ergibt sich dann als die Summe aller Entfernungen zwischen zwei definierten Endpunkten (36).

Im Rahmen der Untersuchung wurde außerdem der *RMS-gesamt Wert (root mean square value)* registriert. Der *RMS-Gesamtwert* gibt den Standunsicherheitsgrad wieder und wird in Zentimeter (cm) angegeben.

Am Anfang der Studie haben wir versucht die posturographische Untersuchung unter 10 unterschiedlichen Bedingungen mit steigendem Schwierigkeitsgrad zu erheben.

- Augen offen, Kopf gerade
- Augen zu, Kopf gerade
- Augen auf, Kopfreklination
- Augen zu, Kopfreklination
- Augen auf, Kopf gerade, Schaumstoff
- Augen zu, Kopf gerade, Schaumstoff
- Augen auf, Tandemstand
- Augen zu, Tandemstand

Da jedoch wegen der erheblichen posturalen Instabilität der Patienten eine Datenerhebung bei posturographischen Bedingungen mit erhöhtem Schwierigkeitsgrad nicht möglich war, haben wir im weiteren Studienverlauf nur 4 Untersuchungsbedingungen erhoben und ausgewertet:

- Augen offen/Kopf gerade/fester Boden,
- Augen zu/Kopf gerade/fester Boden,
- Augen offen/Kopfreklination (60°)/fester Boden,
- Augen offen/Kopf gerade/Schaumstoff

Somit wurden drei unterschiedliche sensorische Eingangssignale (visuell, vestibulär und propriozeptiv) je nach Untersuchungsbedingung variiert.

Bei der Standardbedingung sind die untersuchten Personen aufgefordert worden mit geradem Kopf und auf festem Boden einen im Abstand von ca. 1,5 m entfernten und in Augenhöhe der Patienten an der Wand gezeichneten roten Punkt zu fixieren.

Für die Modulation des visuellen Systems sind die Patienten aufgefordert worden für die Dauer der Untersuchung ihre Augen zu schließen.

Das vestibuläre Input wurde variiert indem die untersuchte Person mit den Augen einen im 60° Winkel über ihnen angebrachtes und an der Wand befestigtes Stofftier fixieren mussten. Ziel war es für die Dauer der Untersuchung die Position des Kopfes in 60° Reklinationswinkel beizubehalten.

Zur Veränderung der propriozeptiven Wahrnehmung wurde eine Schaumstoffunterlage auf die Messplattform aufgelegt. Es erfolgte zunächst eine erneute Eichung des Messsystems. Danach bestieg die Untersuchungsperson das Holzbrett, welches auf dem Schaumstoff gelegt worden ist.

Es haben jeweils fünf Messungen von je 30 s unter den oben genannten Bedingungen stattgefunden. Je nach Schwierigkeitsgrad und Haltungsstabilität, gelang es der Untersuchungsperson entweder die Messdurchläufe selbständig zu absolvieren oder sie musste durch eine Hilfsperson gehalten werden. Wegen starker Standunsicherheit musste man in einigen Fällen sogar die Messung abbrechen. Alle Hilfeleistungen wurden dann separat dokumentiert. Anschließend wurden die Untersuchungsergebnisse elektronisch ausgewertet und in digitalisierter Form gespeichert.

### **2.2.5. Subjektive visuelle Vertikale (SVV)**

Zur Testung der subjektiven visuellen Vertikalen haben wir im Rahmen der Studie den nicht invasiven und gut tolerierten Eimervertikalentest (37) durchgeführt.

Dabei saß der Patient aufrecht mit geradem Kopf auf einem Stuhl. Der vor ihm sitzende Untersucher hielt dann den Eimer vor das Gesicht der Untersuchungsperson. Auf der Seite des Patienten war dann auf dem inneren Eimerboden eine senkrechte Linie gezeichnet. Als Pendant dazu (auf dem äußeren Eimerboden) hing auf der Seite des Untersuchers ein Lot (ein aufgehängter Faden mit einer Schraubmutter an dessen Ende) an einer Messskala. Durch die Drehung des Eimers nach rechts bzw. nach links bewegte sich sowohl der Fixationsstrich im Inneren des Eimers (ersichtlich für den Patienten), als auch das Lot auf der Messskala (sichtbar für den Untersucher). Der Untersucher musste darauf achten, dass der Faden mit der Schraubenmutter stets an der Messskala anliegt, dass der Eimer also relativ waagrecht gehalten wird, damit die eingezeichnete Vertikale nicht in einer anderen Ebene im Raum versetzt wird.

Der Untersucher drehte dann den Eimer abwechselnd im Uhrzeigersinn und gegen den Uhrzeigersinn. Gleichzeitig schaute der Patient binokular in den Eimer hinein. Sobald der Patient den Strich senkrecht gesehen hat, wurde die Umdrehung des Eimers vom Untersucher gestoppt und die Verschiebung der subjektiven visuellen Vertikalen ist dann in Grad an der Messskala abgelesen worden. Eine Kippung der Vertikalen gegen den Uhrzeigersinn wurde als negative Zahl, eine Verschiebung im Uhrzeigersinn als positive Zahl angegeben.

Die Bestimmung der SVV wurde insgesamt ca. 10 Mal wiederholt indem der Untersucher den Eimer wechselweise in (rechte Seite des Patienten) und gegen (linke Seite) den Uhrzeigersinn drehte. Der Mittelwert der 10 Wiederholungen ist dann errechnet worden und zusammen mit der Seite (rechts oder links) der Abweichung als *Gesamt-SVV-Wert* angegeben worden. Das Kriterium für eine pathologische Abweichung der SVV nach links oder nach rechts ist bei Abweichungswerten der SVV von mehr als  $0^\circ \pm 2,5^\circ$  (37) festgelegt worden.

Der Test ist unter den gleichen Bedingungen entweder direkt von uns im Rahmen der Studie oder von der orthoptischen Abteilung als Teil der regelmäßigen Kontrolluntersuchungen der Patienten im DSGZ durchgeführt worden.

### **2.2.6. Kalorische Testung**

Um den peripheren Vestibularapparat im Rahmen unserer Studie in seiner Gesamtheit zu erfassen, wurde bei einer Gruppe von Patienten das Gleichgewichtsorgan auch mit Hilfe der kalorischen Testung untersucht.

Die bithermale kalorische Testung wird, wie der HIT, zur Aufdeckung eines peripher-vestibulären Defizits durchgeführt.

Nach Ausschluss einer Läsion des Trommelfells (Otoskopie) wurde der Kopf des Patienten für die kalorische Prüfung in eine  $60^\circ$  Position gegenüber der Vertikalen gebracht. In dieser Position ist der horizontale Bogengang annähernd vertikal ausgerichtet und somit maximal kalorisch erregbar. Die kalorische Messung erfolgte bithermal unter standardisierten Bedingungen mit jeweils 20 Sekunden langer einseitiger Spülung der äußeren Gehörgänge mit  $30^\circ\text{C}$  kühlem und mit  $44^\circ\text{C}$  warmem Wasser. Während der kalorischen Messung lagen die Patienten in einer supinierten Position mit gegen das gespülte Ohr gedrehtem Kopf. Der kalorisch-induzierte Nystagmus wurde für ca. 2 Minuten mithilfe der *Eye See Cam®* registriert (33). Die Spülung mit Warmwasserspülung löste dann durch Konvektionsströmung im Bogengang eine Erregung der Haarzellen des horizontalen Bogengangs mit entsprechenden langsamen kontralateralen Augenbewegungen. Das kalte Wasser führte im Gegensatz dazu zu einer Hemmung der Haarzellen und zu langsamen ipsilateralen Augenbewegungen und korrigierender schnellen Nystagmusphase in die Gegenrichtung.

Quantifiziert wurde das Ergebnis der kalorischen Testung mithilfe der Geschwindigkeit der langsamen Phase des induzierten Nystagmus (slow phase velocity, SPV).

Zur Beurteilung der Funktion des horizontalen Bogengangs haben wir die Seitendifferenz (asymmetry ratio, AR) betrachtet. Die AR der kalorischen Testung wurde nach der Formel „Jongkees' vestibular paresis formula“(38) als Quotient aus der Differenz der Summen der maximalen Geschwindigkeit der langsamen Phasen des kalorischen Nystagmus für jedes Ohr für Kalt- und Warmspülung berechnet:

$$AR = (\text{größere Amplitude} - \text{kleinere Amplitude}) / (\text{größere Amplitude} + \text{kleinere Amplitude}) \times 100$$

also

$$\{[(R30^{\circ}\text{C}+R44^{\circ}\text{C}) - (L30^{\circ}\text{C}+L44^{\circ}\text{C})] / [(R30^{\circ}\text{C}+R44^{\circ}\text{C})+(L30^{\circ}\text{C}+L44^{\circ}\text{C})]\} \times 100,$$

wobei z. B. R30°C für die SPV nach kalorischer Irrigation mit 30°C kaltem Wasser auf der rechten Seite steht.

Eine AR  $\geq 25\%$  ist als pathologisch eingestuft worden (38,39) und deutet auf ein einseitig peripheres Defizit hin.

### **2.2.7. Sturzkalender**

Die Patienten sind aufgefordert worden, die Stürze, die sie innerhalb der letzten 3 Monaten vor dem Untersuchungstermin hatten, in einem von uns erfassten und standardisierten Sturzkalender zu dokumentieren (Anhang 5.4). Die 7 Patienten, welche die Einladung zur Studie per Post zugeschickt bekommen haben, haben das Sturztagebuch rückblickend für die letzten zwei Monate und aktuell für den letzten Monat vor dem Untersuchungstermin geführt. 8 von den 10 Patienten, die an der Studie ohne vorheriges Anschreiben teilgenommen haben, haben am Tag der Untersuchung die während den vorherigen 3 Monaten sich ereigneten und noch erinnerlichen Stürze rückblickend dokumentiert. Bei 2 Patienten fehlten uns Angaben zur Sturzhäufigkeit.

Um einen besseren Vergleich zwischen den Patienten und Verfälschungen wegen den längst zurückliegenden und nicht mehr in der Erinnerung vorhandenen Stürze (*recall bias*) auszuschließen, haben wir eine retrospektive Sturzanalyse nur für die letzten vier Wochen durchgeführt und ausschließlich diese in der Auswertung berücksichtigt.

### **2.2.8. Fragebögen**

Im Rahmen der Studie sind zur Einschätzung des Krankheitsstadiums außer den apparativen Untersuchungen auch Fragebögen und Scores zum Einsatz gekommen.

Die Patienten haben die Fragen der Fragebögen am Untersuchungstag im Anschluss an der Untersuchungsreihe beantwortet. Ein Arzt oder ein Doktorand hat den Patienten dafür die Fragen laut vorgelesen und deren Antworten notiert.



Für die Studie wurden die deutschen Versionen der Formulare verwendet. Die *PSPRS* ist von uns in die deutsche Sprache übersetzt worden, für den *DHI* und die *FES-I* existierten bereits deutsche Versionen.

Alle Fragebögen, sowie der Sturzkalender, der den Patienten per Post zugesandt worden ist, befinden sich im Anhang dieser Arbeit.

#### **2.2.8.1. Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS)**

Mithilfe der *Progressive Supranuclear Rating Scale (PSPRS)* (24), die 6 Krankheitskategorien (Alltagsaktivitäten, Kognition, bulbäre Funktion, Okulomotorik, Motorik der Gliedmaßen, Gang und Haltung) mit insgesamt 28 Untergruppen systematisch erfasst, haben wir das Krankheitsstadium der Patienten eingeschätzt.

Anhand der PSPRS kann man bei Patienten mit PSP Rückschlüsse auf die Krankheitsprogression ziehen. Durch die Unterteilung der Skala in verschiedenen Items kann man außerdem die verschiedenen PSP-Phänotypen besser stratifizieren und Rückschlüsse auf die jeweilige PSP-Unterform ziehen.

Der Fragebogen ist von uns auf Deutsch übersetzt worden (Anhang 5.1.) und am Tag der Untersuchung zusammen mit den Patienten beantwortet worden. Es könnten insgesamt 0 bis 100 Punkte vergeben worden.

#### **2.2.8.2. Dizziness Handicap Inventory (DHI)**

Da Schwindel eine der häufigsten Beschwerde der Patienten mit PSP darstellt, die erheblich die Lebensqualität der Erkrankten einschränkt, wurde bei der Patientengruppe am Tag der Untersuchung der *Dizziness Handicap Inventory* (25) als Maß ihrer funktionellen Beeinträchtigung erfasst (Anhang 5.2.).

Die Patienten sollten dabei die 25 Fragen mit *ja* (4 Punkte), *manchmal* (2 Punkte) oder *nein* (0 Punkte) beantworten.

Je nachdem ob sich die schwindelbedingte Einschränkungen auf die Emotionalität (*DHI-e*, 9 Fragen), auf die Funktionalität (*DHI-f*, 10 Fragen) oder auf die physische Aktivität (*DHI-p*, 6 Fragen) der Patienten auswirkt, wurden die drei Faktoren separat analysiert, aber auch eine Gesamtpunktzahl (*DHI-t*) für die Gesamteinschränkung ist erfasst worden. Die maximal erreichbare Punktzahl liegt bei 100 Punkten; eine Gesamtpunktzahl zwischen 16-34 Punkten spricht für eine milde Herabsetzung der Lebensqualität, 36-52 Punkte deuten auf eine moderate Einschränkung, während Patienten mit mehr als 54 Punkten im Alltag erheblich durch den Schwindel beeinträchtigt sind.

#### **2.2.8.3. Fall Efficacy Scale- International (FES-I)**

Die *Fall Efficacy Scale* (FES-I, Anhang 5.3) soll die Angst zu stürzen in verschiedenen Alltagssituationen erfassen. Der Fragebogen besteht aus 16 Items und die Antworten sind vierfach gestuft (1=keinerlei Bedenken; 2=einige Bedenken; 3=ziemliche Bedenken und 4=sehr große Bedenken).

Die Gesamtpunktzahl, die erzielt werden kann, liegt dann zwischen 16 und 64 Punkten.

### **2.3. Statistische Analyse**

Nach der Datenerhebung und der Eingabe der Daten in EXCEL wurde die statistische Analyse, sowie die graphische Darstellung der Ergebnisse, mithilfe des Programms SPSS durchgeführt.

Die posturographischen Daten wurden in MATLAB (MathWorks. Inc., Natick, MA), gesammelt und evaluiert.

Da die beiden Stichproben mit jeweils 17 Studienteilnehmern eher klein und dadurch anfällig für Ausreißer waren, wäre zur Übersichtlichkeit der Ergebnisdarstellung die Angabe des Medians, Minimums und Maximums (range) geeignet. Vorherige Studien, die sich mit den gleichen Untersuchungstechniken wie unsere Studie befasst haben, haben jedoch immer die Ergebnisse durch den Mittelwert und die Standardabweichung deskriptiv beschrieben. Deswegen haben wir uns zur besseren Vergleichbarkeit der Studien auch für die Angabe des Mittelwertes und der Standardabweichung als deskriptive Maße entschieden. Im Falle der starken Abweichung des Medians vom Mittelwert sind beide Werte angegeben worden.

Die erhobene Daten sind auf Normalverteilung mit Hilfe des *Kolmogorov-Smirnoff Tests* getestet worden und für den Vergleich der Ergebnisse zwischen der Kontrollgruppe und dem Patientenkollektiv wurde bei Normalverteilung der *Einstichproben-t-Test* und bei nicht normalverteilten Daten der *Mann-Whitney Test* angewendet.

Das statistische Signifikanzniveau ist auf einen p-Wert  $< 0,05$  festgelegt worden.

Da die Mehrheit der Daten nicht normalverteilt war, sind die Korrelationen im Rahmen unserer Studie mit Hilfe des *Spearman Korrelationskoeffizienten* beschrieben worden.

Patienten oder Probanden deren Untersuchungsergebnisse nicht reproduzierbar waren sind aus der statistischen Analyse ausgeschlossen worden.

Da unsere Studie eine explorative Untersuchung darstellt und da gerade bei neurologischen Fragestellungen häufig der Einsatz unterschiedlicher Testverfahren notwendig ist um das gesamte Krankheitsbild erfassen zu können, haben wir an unserer Stichprobe gleichzeitig mehrere unterschiedliche Hypothesen untersucht. Damit sind wir im Rahmen unserer Studie mit dem Problem des multiplen Testens der gleichen Stichprobe konfrontiert worden. Dadurch zeigte sich in der Auswertung das statistische Problem der Inflation des  $\alpha$ -Fehlers durch multiples Testen der gleichen Stichprobe. Diese ist dadurch gekennzeichnet, dass je mehr Hypothesen getestet werden, desto höher die Wahrscheinlichkeit ist, dass eine zufällige Signifikanz auftritt, also dass ein tatsächlich nicht vorhandener Unterschied zwischen den beiden Stichproben "aufgedeckt" wird.

## **TEIL 3: ERGEBNISSE**

### **3.1. Patientengruppe**

Für die Studie haben wir 17 Patienten (7 männliche und 10 weibliche Patienten mit einem Altersmedian von 75 Jahren (range 64 -79 Jahre) und einer durchschnittlichen Krankheitsdauer von  $3,4 \pm 1,6$  Jahren mit der klinisch wahrscheinlichen Diagnose (5) der progressiven supranukleären Blickparese untersucht.

Für die Rekrutierung der Studienteilnehmer haben wir uns per Briefpost an 44 Patienten, die sich ab dem 01.01.2012 mit der PSP-Diagnose im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum oder in der Neurologischen Poliklinik des Klinikums Großhadern vorgestellt haben, gewandt. Ca. 4-6 Wochen nach der Zusendung der Einladung zur Studie haben wir die Patienten telefonisch kontaktiert: davon haben 7 Patienten an den Untersuchungen teilgenommen (3 Patienten sind im DSGZ mit der Erkrankung erstdiagnostiziert worden, während bei 4 Patienten die Erstdiagnose PSP in der Neurologischen Poliklinik des Klinikums Großhadern festgestellt worden ist).

4 der angeschriebenen Patienten haben aufgrund einer schweren Behinderung, Paralyse oder Bettlägerigkeit abgesagt, 2 Patienten konnten wegen der Pflegebedürftigkeit und der

damit verbundenen Bewegungsunmöglichkeit nicht an der Studie teilnehmen. Außerdem waren 2 Patienten zur Zeit der Rekrutierung wegen Folgen von Stürzen im Krankenhaus stationär aufgenommen und 2 angeschriebene Patienten waren zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie nicht mehr am Leben. Weitere 5 angeschriebene Patienten sagten unbegründet ab.

Die restlichen 10 Patienten erhielten keine schriftliche Einladung zu der Studie: 9 eingeschlossene Patienten sind im DSGZ betreut worden und haben im Anschluss der Routineuntersuchungen im Schwindelzentrum an der Studie teilgenommen, während ein Patient nach der Vorstellung der Studie im Rahmen eines Treffens der PSP-Selbsthilfegruppe Interesse an der Studienteilnahme gezeigt hat und sich selbst bei uns vorstellte.

### **Medikation der Patienten zum Zeitpunkt der Teilnahme an der Studie**

7 der untersuchten Patienten sind zum Zeitpunkt der Untersuchung mit L-DOPA als Mono- oder als Kombitherapie therapiert worden, während 7 Patienten keine medikamentöse Therapie hatten. 3 Patienten haben zur Linderung der Krankheitssymptomatik andere Präparate, wie Donepezil, Mirtazapin oder Acetyl-DL-Leucin eingenommen.

**Tabelle 2: Patientencharakteristik**

Patienten ID	Alter	Geschlecht	Medikation
1	76	M	L-Dopa
2	79	M	-
3	75	W	Amantadin, L-Dopa
4	65	M	L-Dopa
5	77	W	Actyl-DL-Leucin
6	67	W	L-Dopa, Rotigotin (transdermales Pflaster)
7	64	W	L-Dopa, Domperidon, Duloxetine
8	65	W	Mirtazapin bei Bedarf
9	74	W	Donepezil
10	75	W	Rasagilin, L-Dopa/Benserazid
11	72	W	-
12	75	M	L-Dopa/Benserazid
13	72	W	-
14	78	M	-
15	77	M	-
16	78	W	-
17	67	M	-

### **3.2. Vergleichsgruppe**

Außerdem haben wir eine Vergleichsgruppe von 17 gesunden Probanden (9 männliche und 8 weibliche Kontrollpersonen) mit einem Altersmedian von 72 Jahren (range 59-81 Jahre) zusammengestellt, an dem wir die

- oVEMP und cVEMP

- Videookulographie
- Posturographie

getestet haben.

**Tabelle 3: Probandencharakteristik**

Probanden ID	Alter	Geschlecht
1	74	M
2	67	W
3	76	M
4	78	M
5	59	W
6	69	W
7	70	M
8	75	W
9	71	M
10	81	M
11	75	M
12	72	W
13	72	W
14	75	W
15	68	W
16	74	M
17	61	M

Die Untersuchungsergebnisse beider Gruppen haben wir dann im Anschluss ausgewertet und miteinander verglichen.

### **3.3. Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)**

Nur ein Patient hat wegen Kopf- und HWS-Schmerz die o- bzw. cVEMP Messungen verweigert, während bei einem Probanden wegen technischen Gegebenheiten keine auswertbaren monophasalen oVEMP Ableitungen möglich waren.

Somit untersuchten wir bei 16 Patienten und bei 16 alters- und geschlechtsadaptierten gesunden Probanden die monophasalen oVEMP.

Die biphasale Elektrodenplatzierung der oVEMP haben wir nur bei 12 Patienten und bei allen 17 Probanden durchgeführt.

Bei 16 Patienten und bei allen 17 Probanden sind die cVEMP abgeleitet worden.

#### **3.3.1. Okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale (oVEMP)**

Wie oben beschrieben, haben wir im Rahmen unserer Studie die oVEMP, sowohl nach der monophasalen, als auch nach der biphasalen Elektrodenkonfiguration abgeleitet. Alle oVEMP Messungen sind unter Maximalblick nach oben ermittelt worden.

Die beiden Gruppen unterschieden sich bezüglich keiner der untersuchten oVEMP Variablen voneinander. Es zeigten sich weder bei der monophasalen, noch bei der biphasalen Messmethode signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den beiden Untersuchungs-

gruppen.

### 3.3.1.1. Monopolare Ableitung

In den Ableitungen der monopolen oVEMP zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Vergleichsgruppen. Weder die Mittelwerte der N- ( $11,9 \pm 3,4 \mu\text{V}$  vs.  $11,9 \pm 2,8 \mu\text{V}$ ) und der P- ( $16,9 \pm 3,7 \mu\text{V}$  vs.  $17,2 \pm 3,3 \mu\text{V}$ ) Latenzen, noch die der N- ( $7,1 \pm 4,1 \mu\text{V}$  vs.  $5,9 \pm 2,2 \mu\text{V}$ ), P- ( $7,1 \pm 3,5 \mu\text{V}$  vs.  $6,8 \pm 3,8 \mu\text{V}$ ) und Peak-to-Peak -Amplituden ( $13,5 \pm 7,2 \mu\text{V}$  vs.  $12,5 \pm 5,6 \mu\text{V}$ ) zwischen den Patienten mit PSP und den gesunden Probanden waren signifikant voneinander unterschiedlich (p-Wert 0,641).

Tabelle 4 fasst die Ergebnisse der okulär vestibulären evozierten myogenen Potentialen der monopolen Elektrodenkonfiguration der Patienten und der Kontrollen zusammen.

**Tabelle 4: Okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale - Amplituden und Latenzen (monopolar)**

	Patienten	Kontrollen	p-Wert
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
reproduzierbar	16/16	16/16	
N1-P1 Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	13,5 (7,2)	12,5 (5,6)	0,641
korrigierte Peak-to-Peak Amplitude	0,8 (0,5)	0,9 (0,6)	0,777
N1 Latenz (ms)	11,9 (3,4)	11,9 (2,8)	0,910
P1 Latenz (ms)	16,9 (3,7)	17,2 (3,3)	0,847
N1 Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	7,1 (4,1)	5,9 (2,2)	0,734
P1 Amplitude ( $\mu\text{V}$ )	7,1 (3,5)	6,8 (3,8)	0,876

### 3.3.1.2. Bipolare Ableitung

Auch in der bipolaren Ableitungsmethode existierte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv und der Vergleichsgruppe. Sowohl die durchschnittliche N- ( $12,2 \pm 4,3 \mu\text{V}$ ), als auch die P- ( $16,4 \pm 5,3 \mu\text{V}$ ) Latenz in der PSP Gruppe unterschieden sich nicht von den durchschnittlichen Latenzen der gesunden Probanden ( $12,2 \pm 2,9 \mu\text{V}$  bzw.  $16,9 \pm 2,9 \mu\text{V}$ ). Auch im Falle der Mittelwerten der Amplituden N- ( $4,3 \pm 2,8 \mu\text{V}$  Patienten vs.  $3,2 \pm 3,1 \mu\text{V}$  Probanden), P- ( $4,8 \pm 2,8 \mu\text{V}$  vs.  $3,7 \pm 3,3 \mu\text{V}$ ) und Peak-to-Peak- ( $8,8 \pm 4,9 \mu\text{V}$  vs.  $6,8 \pm 5,7 \mu\text{V}$ ) waren die beiden Gruppen nicht unterschiedlich (p-Wert 0,355).

Die Ergebnisse der bipolaren oVEMP Ableitung werden für beide Untersuchungsgruppen in der Tabelle 5 zusammengefügt.

**Tabelle 5: Okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale - Amplituden und Latenzen (bipolar)**

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
<b>reproduzierbar</b>	<b>10/12</b>	<b>16/17</b>	
<b>N1-P1 Amplitude (µV)</b>	8,8 (4,9)	6,8 (5,7)	0,355
<b>korrigierte Peak-to-Peak Amplitude</b>	0,6 (0,3)	0,9 (0,8)	0,429
<b>N1 Latenz (ms)</b>	12,2 (4,3)	12,2 (2,9)	0,510
<b>P1 Latenz (ms)</b>	16,4 (5,3)	16,9 (2,9)	0,343
<b>N1 Amplitude (µV)</b>	4,3 (2,8)	3,2 (3,1)	0,147
<b>P1 Amplitude (µV)</b>	4,8 (2,8)	3,7 (3,3)	0,364

### 3.3.1.3. Die monopolare und die bipolare Ableitungen im Vergleich

oVEMP waren bei allen 16 Patienten mit PSP und bei allen 16 Kontrollpersonen, bei denen die oVEMP unter der monopolaren Elektrodenkonfiguration abgeleitet worden ist, reproduzierbar. Dagegen ergab die bipolare Elektrodenplatzierung reproduzierbare Ergebnisse nur bei 10/12 (83 %) Patienten und bei 16/17 (94%) Kontrollen.

Für die bipolare Ableitung waren die N-, P-, sowie die Peak-to-Peak Amplituden signifikant kleiner.

Im Durchschnitt waren die Amplituden in der bipolaren Ableitung um ca. 41% niedriger als die während der monopolaren Messung ermittelten Ergebnisse.

Der größte Amplitudenunterschied war dabei um 46% kleiner bei der bipolaren Messung der P1- und N1-Amplitude in der Kontrollgruppe, während der kleinste Unterschied einen um 32% kleineren Wert bei der Ableitung der P1 Amplitude der Patienten war.

Weil die verminderte Amplituden der bipolaren Messung auf einer falschen Spur führen könnten, auf der womöglich die niedrigen Potentiale als nicht reproduzierbare Messungen gedeutet werden könnten, haben wir uns entschieden im Rahmen unserer Studie die Ergebnisse der monopolaren oVEMP Ableitung als Maß für die utrikuläre Funktion näher zu analysieren.

Führt man einen t-Test durch zum Vergleich der Differenz der beiden Methoden kommt man zu der Schlussfolgerung, dass die beiden Arten der Elektrodenplatzierung signifikant voneinander unterschiedlich sind (p-Wert = 0,011). Dies deutet darauf hin, dass die beiden Methoden für die ermittelten Messgrößen nicht übereinstimmen, sodass eine graphische Darstellung mittels eines Bland-Altman Plots nicht sinnvoll ist.

Tabelle 6 stellt die Ergebnisse der beiden Ableitungsmethoden gegenüber.

**Tabelle 6: Okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale -Amplituden und Latenzen in Abhängigkeit von der Elektrodenkonfiguration**

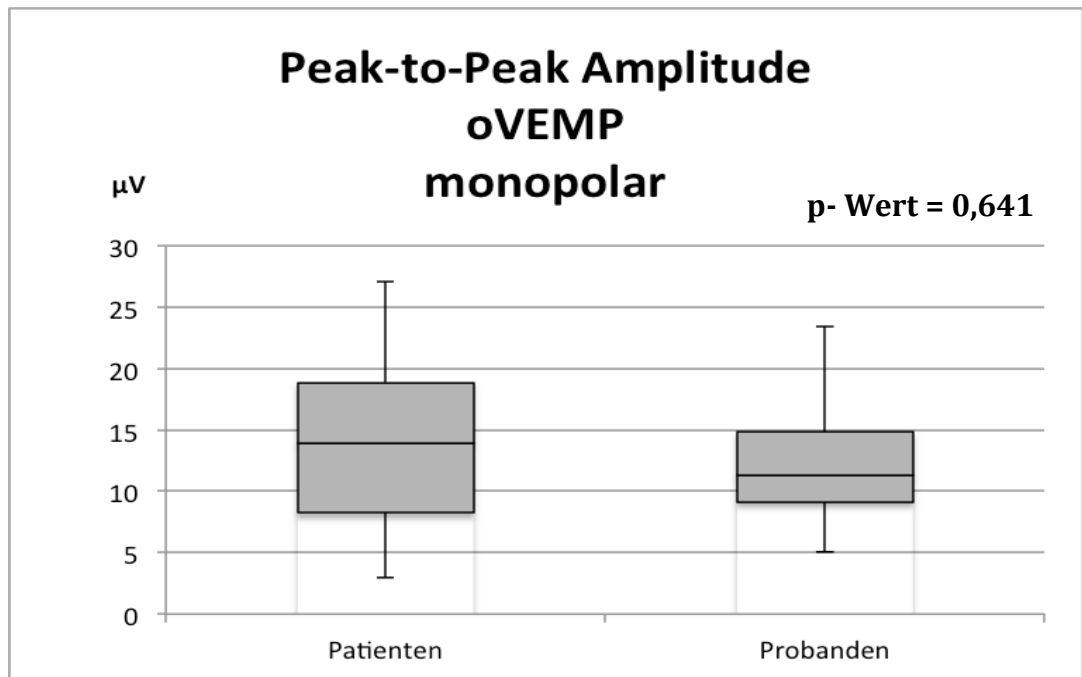
	monopolar			bipolar		
	Patienten	Kontrollen	p-Wert	Patienten	Kontrollen	p-Wert
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)		Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
<b>reproduzierbar</b>	<b>16/16</b>	<b>16/16</b>		<b>10/12</b>	<b>16/17</b>	
<b>N1-P1 Amplitude (µV)</b>	13,5 (7,2)	12,5 (5,6)	0,641	8,8 (4,9)	6,8 (5,7)	0,372
<b>N1 Latenz (ms)</b>	11,9 (3,4)	11,9 (2,8)	0,910	12,2 (4,3)	12,2 (2,9)	0,510
<b>P1 Latenz (ms)</b>	16,9 (3,7)	17,2 (3,3)	0,847	16,4 (5,3)	16,9 (2,9)	0,343
<b>N1 Amplitude (µV)</b>	7,1 (4,1)	5,9 (2,2)	0,734	4,3(2,8)	3,2 (3,1)	0,147
<b>P1 Amplitude (µV)</b>	7,1 (3,5)	6,8 (3,8)	0,876	4,8 (2,8)	3,7 (3,3)	0,380

Da zur Auslösung der VEMP ein ausreichend hoher Muskeltonus vorliegen muss und da wegen des Seitenvergleichs auf beiden Seiten ein vergleichbarer Tonus vorhanden sein muss, haben wir die korrigierten Peak-to-Peak Amplituden (N1P1-Amplitude/RMS), sowie die Seitenunterschiede (Asymmetry Ratio, AR) zwischen dem linken und dem rechten Auge (oVEMP) errechnet.

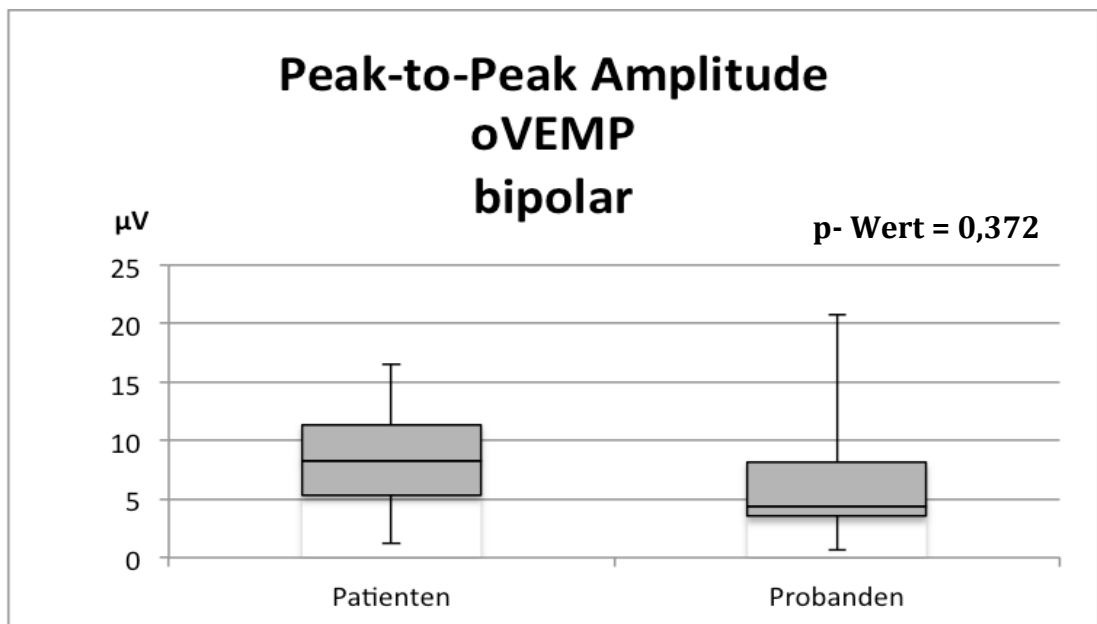
Auch zwischen den korrigierten oVEMP Peak-to Peak Amplituden der Patienten und der normalen Personen zeigte sich keinen signifikanten Unterschied ( $0,8 \pm 0,5$  vs.  $0,9 \pm 0,6$ ). Die AR haben wir nach folgender Formel errechnet:

$$AR = [(größere \text{ Amplitude} - kleinere \text{ Amplitude}) / (größere \text{ Amplitude} + kleinere \text{ Amplitude})] \times 100 \quad (21).$$

Dabei haben wir, wie in der Literatur zuvor beschrieben, eine AR von  $> 35\%$  (21) als pathologisch eingestuft. Auffällig war die AR bei einem einzigen Patienten im Rahmen der oVEMP Messung (49%).



**Abb.3 Box-Plot der Peak-to-Peak Amplitude für die monopolare Ableitung der okulären vestibulär evozierten myogenen Potentiale (oVEMP)**



**Abb.4 Box-Plot der Peak-to-Peak Amplitude für die bipolare Ableitung der okulären vestibulär evozierten myogenen Potentiale (oVEMP)**



### 3.3.2. Cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale (cVEMP)

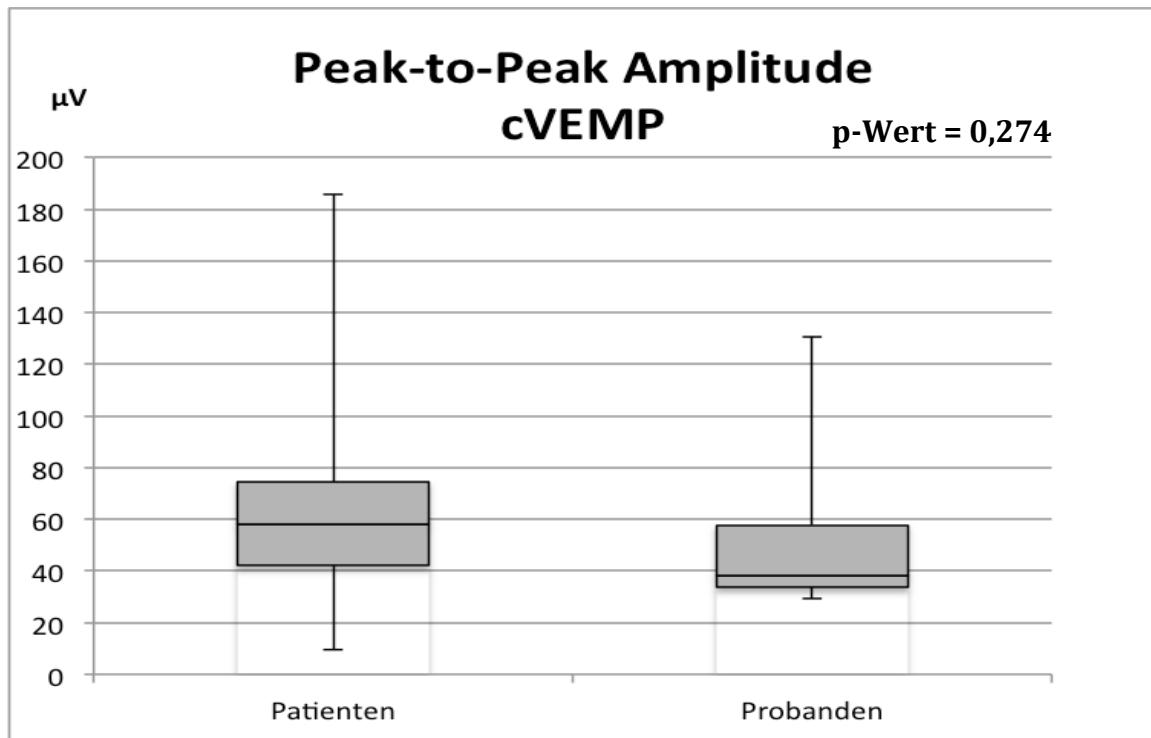
Die vestibulo-spinale Reflexbahn ist außerdem bei 16 Patienten mit Hilfe der cVEMP getestet worden. Die cVEMP sind auch bei den 17 gesunden Studienteilnehmern der Vergleichsgruppe durchgeführt worden. Da bei einem Probanden auf der rechten Seite die Schilddrüse teilweise entfernt wurde, konnten auf dieser Seite keine reproduzierbaren Potentiale abgeleitet werden.

Auch für die cVEMP wurden keine signifikanten Unterschiede bezüglich der P- ( $17,4 \pm 3,1 \mu\text{V}$  vs.  $15,9 \pm 2,5 \mu\text{V}$ ) und der N- ( $25,3 \pm 3,5 \mu\text{V}$  vs.  $24,8 \pm 2,8 \mu\text{V}$ ) Latenz, sowie zwischen den P- ( $27,6 \pm 16,0 \mu\text{V}$  vs.  $26,1 \pm 16,6 \mu\text{V}$ ), N- ( $35,4 \pm 25,6 \mu\text{V}$  vs.  $29,0 \pm 16,9 \mu\text{V}$ ), und Peak-to-Peak ( $63,4 \pm 40,4 \mu\text{V}$  vs.  $54,1 \pm 32,7 \mu\text{V}$ ) Amplituden zwischen den beiden Gruppen beobachtet (p-Wert 0,477).

Die Tabelle 7 fasst die Ergebnisse der Untersuchungen der cervikal vestibulären evozierten myogenen Potentiale für das Patientenkollektiv und für die Kontrollen zusammen.

**Tabelle 7: Cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale (cVEMP)**

	<b>Patienten</b>	<b>Kontrollen</b>	<b>p-Wert</b>
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
<b>reproduzierbar</b>	<b>16/16</b>	<b>16/17</b>	
<b>N1-P1 Amplitude (<math>\mu\text{V}</math>)</b>	63,4 (40,4)	54,1 (32,7)	0,274
<b>korrigierte Peak-to-Peak Amplitude</b>	0,6 (0,3)	0,5 (0,2)	0,291
<b>N1 Latenz (ms)</b>	25,3 (3,5)	24,8 (2,8)	0,658
<b>P1 Latenz (ms)</b>	17,4 (3,1)	15,9 (2,5)	0,128
<b>N1 Amplitude (<math>\mu\text{V}</math>)</b>	35,4 (25,6)	29,0 (16,9)	0,366
<b>P1 Amplitude (<math>\mu\text{V}</math>)</b>	27,6 (16,0)	26,1 (16,6)	0,291



**Abb.5 Box-Plot der Peak-to-Peak Amplitude für die bipolare Ableitung der cervikalen vestibulär evozierten myogenen Potentialen (cVEMP)**

Auch zwischen den korrigierten cVEMP Amplituden (P1N1-Amplitude/RMS) herrschte kein signifikanter Unterschied zwischen dem Patientenkollektiv und den Probanden ( $0,6 \pm 0,3$  vs.  $0,4 \pm 0,2$ ).

Die Seitenunterschiede (Asymmetry Ratio, AR) zwischen dem linken und dem rechten Musculus sternocleidomastoideus (cVEMP) waren bei drei Patienten auffällig (36%, 62% und 64%). Im Rahmen unserer Arbeit haben wir  $AR > 35\%$  als pathologisch eingestuft. Jedoch wurde gezeigt, dass bereits kleine Seitenunterschiede des Anfangs-Muskeltonus zu Seitendifferenzen der Potentialamplituden führt, besonders dann, wenn die Halsmuskulatur nicht aktiv gegen einen Widerstand kontrahiert wird und die Patienten selbst ihren Kopf in supinierter Position halten. In Anbetracht dessen, haben wir die 3 auffälligen cVEMP AR in unserer Arbeit nicht weiter analysiert.

### **3.4. Untersuchung der Okulomotorik mit der Video-Okulographie**

#### **3.4.1. Sakkaden**

Die Durchführung der Sakkaden hat man bei einem Kollektiv von 16 Patienten und bei allen 17 Probanden durchgeführt.

Es ist sowohl die Geschwindigkeit, als auch die Amplitude der horizontalen (Mittelwert aus den Werten der Sakkaden nach links und nach rechts), sowie der vertikalen Sakkaden (Mittelwert aus den Werten der Sakkaden nach oben und nach unten) ermittelt worden.

Die Geschwindigkeit und die Amplitude der vertikalen Sakkaden lagen bei den Patienten mit PSP signifikant unterhalb derer der horizontalen Sakkaden. Es konnte jedoch nicht

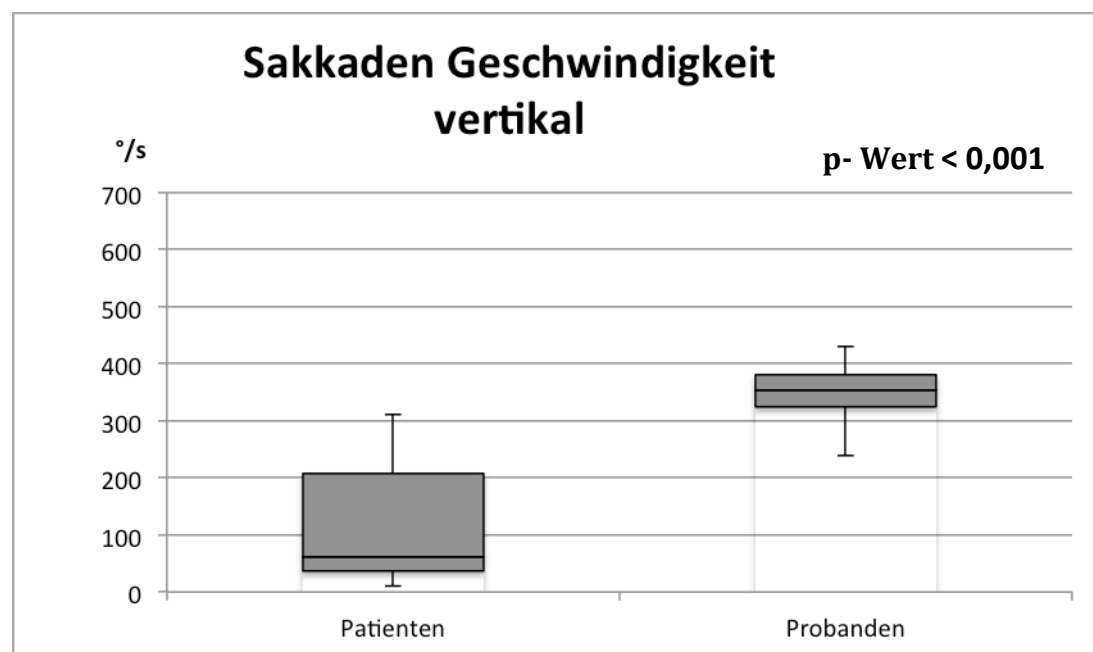
gezeigt werden, dass in der vertikalen Ebene bevorzugt Sakkaden nach oben oder nach unten eingeschränkt ausführbar waren.

In Anbetracht des gesetzten Grenzwertes (2 Standardabweichungen unter- bzw. oberhalb der Werten der gesunden Probanden) sind Sakkaden mit Geschwindigkeiten unterhalb 310°/s in horizontaler Richtung und langsamer als 236 °/s in der vertikalen Ebene, außerhalb des Normbereiches eingestuft worden. Nur bei 3/16 Patienten lag die Geschwindigkeit horizontaler Sakkaden innerhalb des Normbereiches, während nur 2/16 Patienten normal schnelle Sakkaden nach unten und nach oben durchführen konnten.

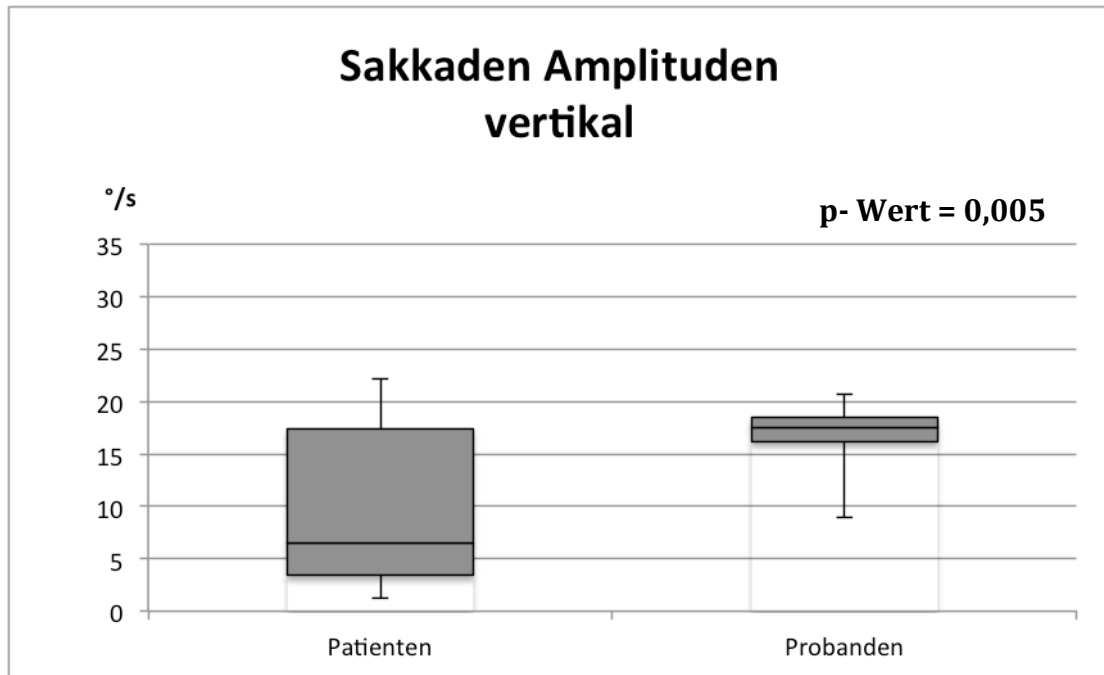
Für die Amplituden sind Werte kleiner als 20° für horizontale und unterhalb 12° für die vertikale Sakkaden als pathologisch gewertet worden. Die Sakkadenamplitude ist bei horizontalen Augenbewegungen bei 12/16 Patienten normal gewesen. Nur bei 7/16 Patienten lagen die Amplituden des schnellen vertikalen Blickrichtungswechsels im Normbereich.

Der nicht parametrische Mann-Whitney-U-Test für unabhängige Stichproben ergab signifikante Unterschiede zwischen dem Patienten- und dem Probandenkollektiv, sowohl bei dem Vergleich der Sakkadengeschwindigkeit in horizontaler Blickrichtung, (p-Wert < 0,001) als auch beim schnellen Blickwechsel in der vertikalen Ebene (p-Wert < 0,001).

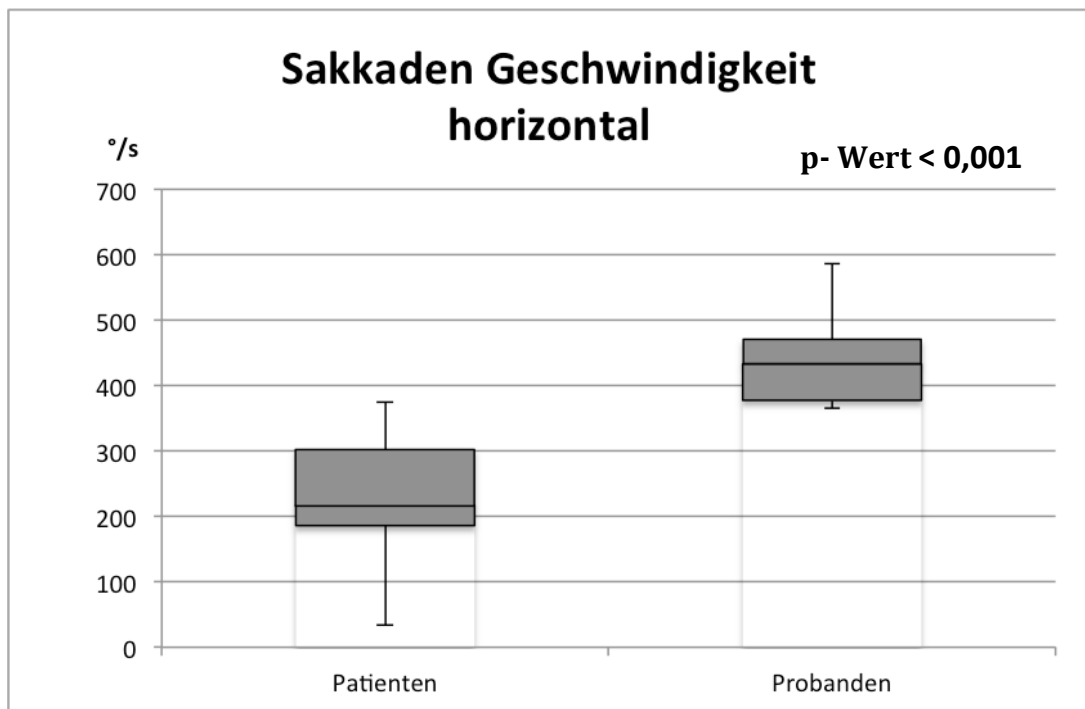
Unsere Patienten hatten im Vergleich zu der Kontrollgruppe auch signifikant kleinere Sakkadenamplituden (p-Wert für horizontale Sakkaden = 0,013, p-Wert für vertikale Sakkaden = 0,005).



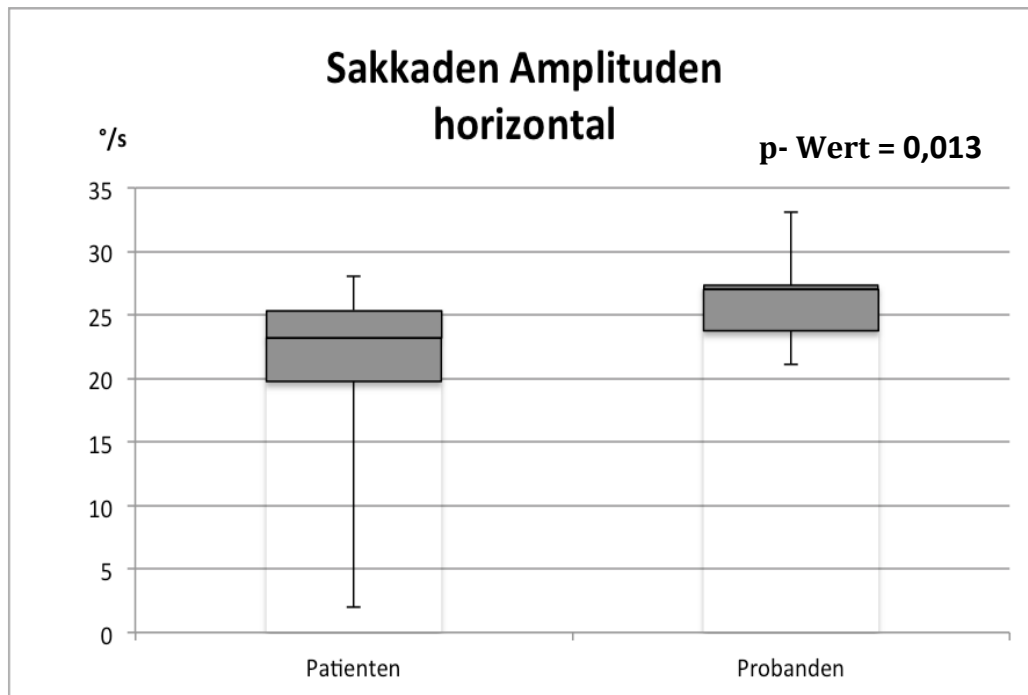
**Abb.6 Box-Plot Geschwindigkeiten vertikale Sakkaden**



**Abb.7 Box-Plot Amplituden vertikale Sakkaden**



**Abb.8 Box-Plot Geschwindigkeiten horizontale Sakkaden**



**Abb.9 Box-Plot Amplituden horizontale Sakkaden**

### 3.4.2. Blickhaltefunktion

Die Blickhaltefunktion ist bei 16 Patienten geprüft worden. In 13 Fällen sind Werte  $<1^\circ/\text{s}$  registriert worden, während bei 3 Patienten sogenannte *SWJ* (*square wave jerks*) aufgezeichnet worden sind. SWJ sind kurze Sakkaden, die bei anhaltender Fixation eindringen, die Augen weg vom Zielpunkt und nach ca. 200 ms wieder zum Target zurück bewegen (40).

Alle 17 Probanden sind bezüglich ihrer Blickhaltefunktion getestet worden. Bei 16 Probanden war die aufgezeichnete Blickhaltebewegung unauffällig ( $<1^\circ/\text{s}$ ), während bei einem Probanden beim Fixationsversuch ein  $1,24^\circ/\text{s}$  schnellen Upbeatnystagmus registriert worden ist.

### 3.4.3. Blickfolgebewegungen

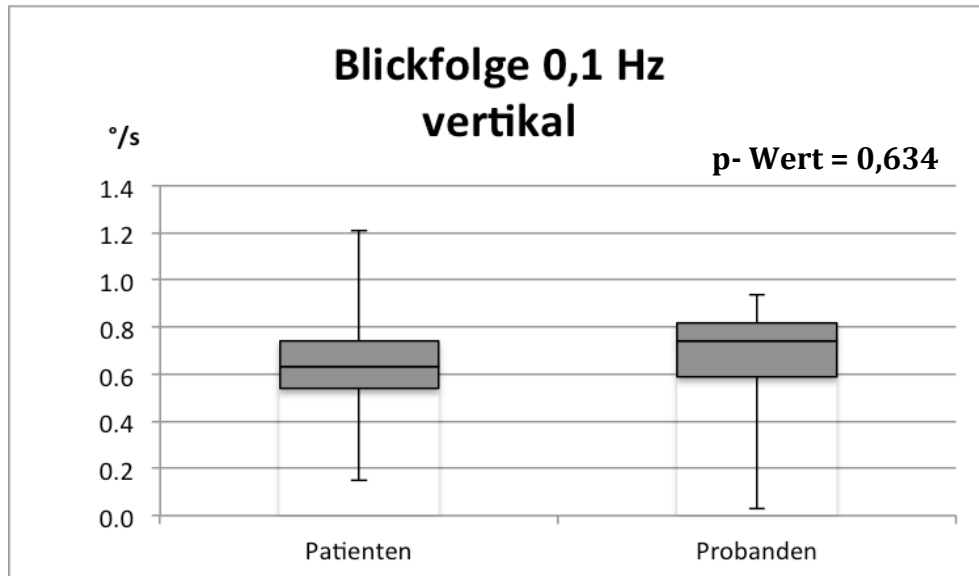
Blickfolgebewegungen wurden bei 16 Patienten und bei 16 Probanden, indem der zu verfolgende Stimulus mit einer Frequenz von 0,1 Hz bzw. 0,2 Hz verabreicht wurde. Es wurden die Blickrichtungen unten, oben, links und rechts untersucht. Für die Charakterisierung der Blickfolgebewegungen ist das *gain* (Verhältnis zwischen der Spitzengeschwindigkeit der Augenbewegungen relativ zum Stimulusgeschwindigkeit) ermittelt worden.

Die Blickfolgebewegungen blieben bei Patienten erhalten, jedoch war das *gain* der Patienten bei der horizontalen Verfolgung des Zielpunktes im Vergleich zu den Probanden signifikant eingeschränkt (p-Wert 0,1 Hz = 0,007 und p-Wert 0,2 Hz = 0,001).

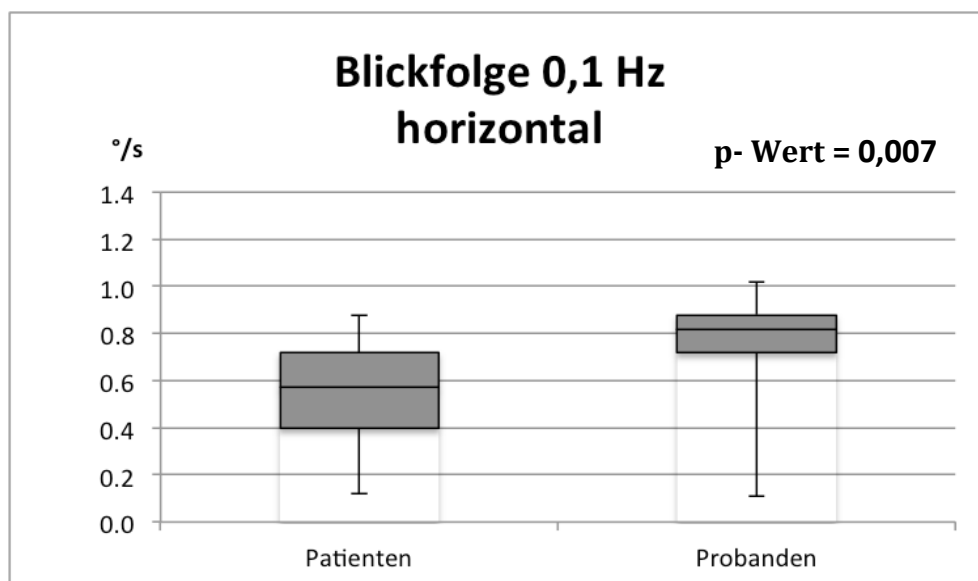
Zwischen dem Patienten- und dem Probandenkollektiv gab es keinen signifikanten Unterschied bezüglich des *gains* bei Verfolgung des Targets in der vertikalen Ebene (p-Wert 0,1 Hz = 0,634, p-Wert 0,2 Hz = 0,263).

Bei der Erhöhung der Bewegungsfrequenz des verabreichten Stimulus (0,2 Hz statt 0,1 Hz) zeigten die Patienten stärkere Beeinträchtigung der Ausführung von Blickfolgebewegungen in allen Bewegungsrichtungen als die gesunden Kontrollen. Die vertikalen Blickfolgebewegungen waren um 15,6 % langsamer in der Patientengruppe, während die Probanden

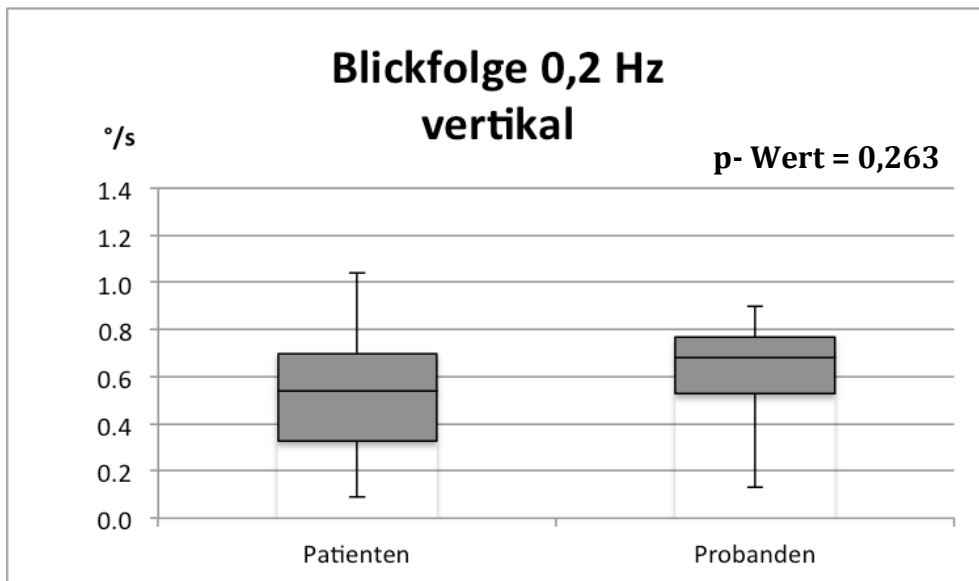
eine um nur 5,9 % langsameren Blickfolgebewegungen bei einer höherfrequenten Bewegung des Lichttargets ausführten. Für die Verfolgung des sich mit 0,2 Hz bewegendes Lichtstimulus in horizontaler Richtung führten die Patienten eine um 13,2 % langsamere Blickfolgebewegung, während die Probanden dabei um nur 7,8 % langsamer waren.



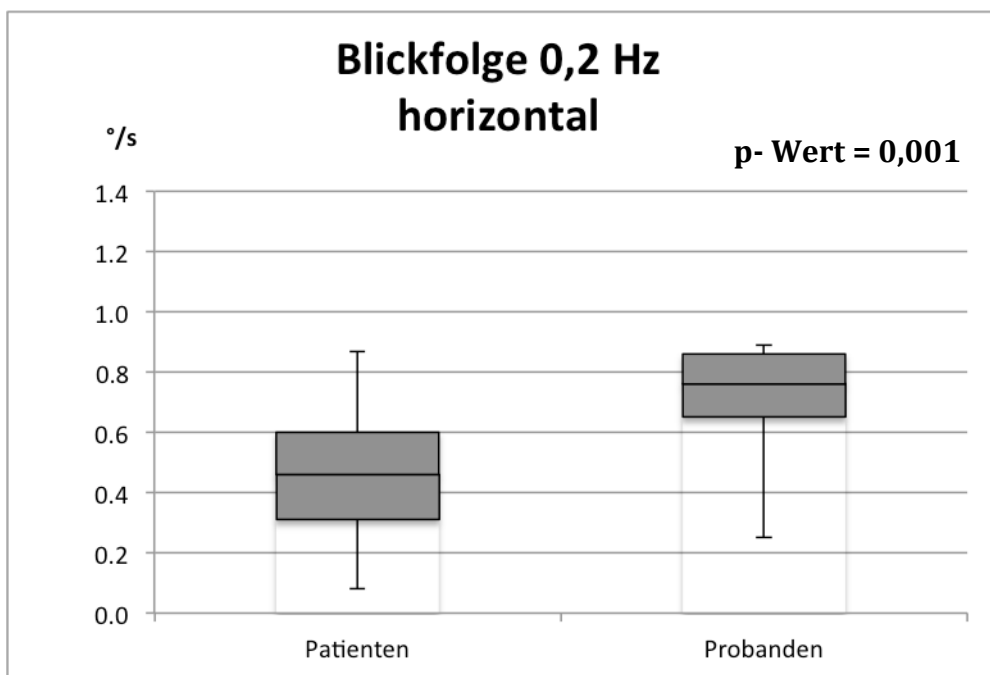
**Abb.10 Box-Plot vertikale Blickfolgebewegungen 0,1 Hz**



**Abb.11 Box-Plot horizontale Blickfolgebewegungen 0,1 Hz**



**Abb.12 Box-Plot vertikale Blickfolgebewegungen 0,2 Hz**



**Abb.13 Box-Plot horizontale Blickfolgebewegungen 0,2 Hz**

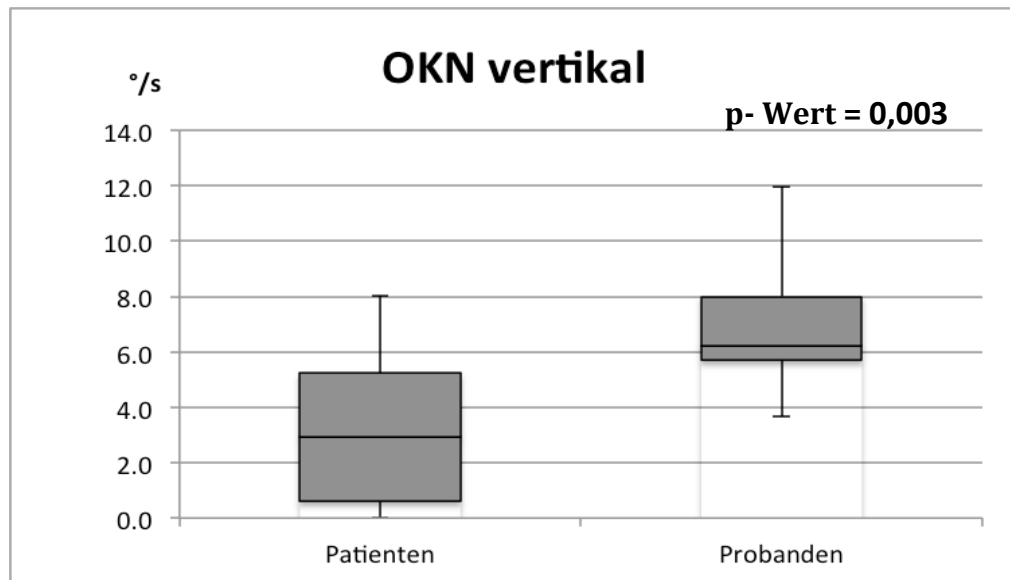
#### **3.4.4. Optokinetischer Nystagmus (OKN)**

Der OKN wurde bei 16 Patienten und bei allen 17 gesunden Probanden geprüft. Bei einem Patienten war der OKN bei der Bewegung des Streifenmusters nach oben und nach unten wegen Blinzelartefakten nicht auswertbar.

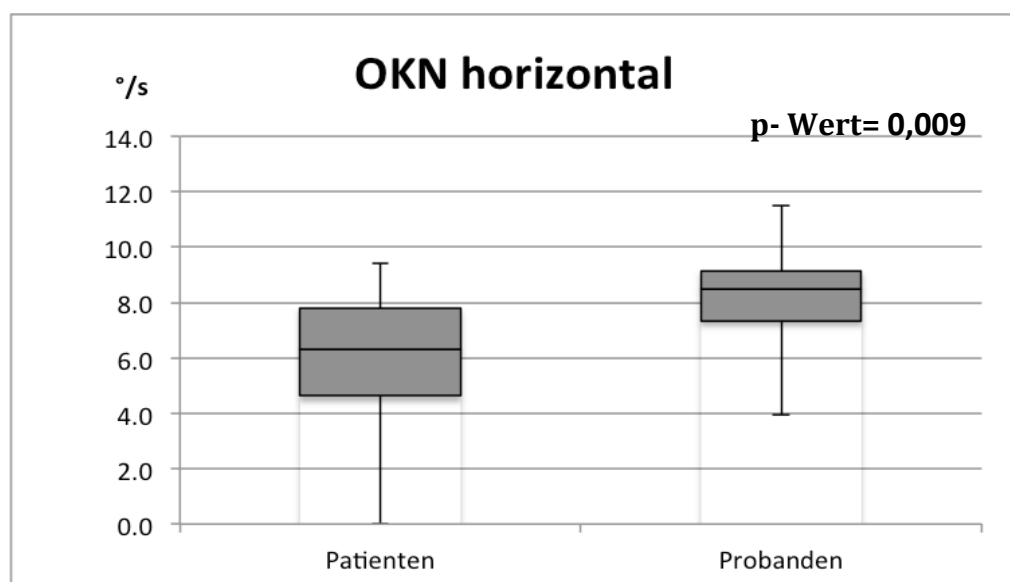
Insgesamt war die Auslösung des OKN bei den Patienten mit PSP schwierig: bei 4 Patienten war dieser bei Bewegung des Streifenmusters nach unten und bei 6 Patienten bei Aufforderung der Verfolgung der sich nach oben bewegenden Streifen nicht auslösbar. Auch

bei der horizontalen Bewegung der Streifen konnte man bei einem Patienten keine reproduzierbaren Ergebnisse erzielen. In diesen Fällen haben wir den OKN mit 0,0 °/s gewertet. Innerhalb des Probandenkollektivs war der OKN in allen Fällen auswertbar.

Im Vergleich zu der Kontrollgruppe waren die optokinetischen Antworten der Patienten mit PSP bei der Bewegung des Streifenmusters in horizontaler (p-Wert = 0,009) und in vertikaler (p-Wert = 0,003) Richtung signifikant reduziert.



**Abb.14 Box-Plot vertikaler optokinetischer Nystagmus (OKN)**



**Abb.15 Box-Plot horizontaler optokinetischer Nystagmus (OKN)**

Die Ergebnisse der okulomotorischen Untersuchung sind für beide Vergleichsgruppen in Tabelle 8 zusammengefasst:



**Tabelle 8: Okulomotorik**

	Patienten (16/16)	Kontrollen (17/17)	p-Wert
<b>Sakkaden</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	<b>Mittelwert (SD)</b>	
Geschwindigkeit horizontal	233 (89)	442 (66)	<0,001
Geschwindigkeit vertikal	119 (104)	346 (55)	<0,001
Amplitude horizontal	22 (6)	26 (3)	0,013
Amplitude vertikal	10 (7)	17 (3)	0,005
<b>Blickfolge 0.1 Hz</b>	<b>Patienten (16/16)</b>	<b>Kontrollen (16/16)</b>	
<i>gain</i> horizontal	0,5 (0,2)	0,8 (0,2)	0,007
<i>gain</i> vertikal	0,6 (0,3)	0,7 (0,2)	0,634
<b>Blickfolge 0.2 Hz</b>	<b>Patienten (16/16)</b>	<b>Kontrollen (16/16)</b>	
<i>gain</i> horizontal	0,5 (0,2)	0,7 (0,2)	0,001
<i>gain</i> vertikal	0,6 (0,3)	0,6 (0,2)	0,263
<b>OKN in °/sec</b>	<b>Patienten (15/16)</b>	<b>Kontrollen (17/17)</b>	
horizontal	5,9 (2,5)	8,1 (1,9)	0,007
vertikal	3,2 (2,9)	6,2 (2,1)	0,003
<b>Blickhaltefunktion</b>	3 Square wave jerks, kein Blicknystagmus	Upbeatnystagmus bei 1/17 Probanden	

### 3.5. Video-Head-Impulse-Test (Video-HIT)

Einstellsakkaden bei der raschen Kopfdrehung des Patienten zur Seite des ausgefallenen Vestibularorgans sind ein Hinweis für ein dynamisches Defizit des VOR.

Bei 15 Patienten ist der Kopfpulstest (34) durchgeführt worden. Gleichzeitig wurden mit Hilfe der Videokamera die Augenbewegungen aufgenommen. Anschließend wurde das *gain* für jedes Auge und der Mittelwert des *gains* beider Augen ermittelt. Im Normalfall sollten die Augen unmittelbar der schnellen und plötzlichen Kopfdrehung folgen. Daraus ergibt sich, dass das *gain*, bei einem gesunden Normkollektiv mit einem regelrechten VOR nahezu 1,0 betragen sollte.

Das Kriterium für einen normalen VOR ist ein *gain* über 0,68 (*mittleres HIT-gain beträgt in der Literatur  $0.81 \pm 0.068$  SD, sodass der Mittelwert  $\pm 2$  SD 95% der Normalbevölkerung beinhaltet und der untere Grenzwert des *gains* bei 0.68 liegt* (41)).

Mit dem oben festgelegten Grenzwert zeigte sich bei allen Patienten einen regelrechten VOR.

Die Ergebnisse des HIT für jeden Patienten sind in Tabelle 9 zusammengefasst.

**Tabelle 9: Head-Impulse-Test (HIT)**

Patienten ID	HIT <i>gain</i> rechts	HIT <i>gain</i> links	Video HIT <i>gain</i> MW rechts-links
1	1,03	0,79	0,91
2	0,79	0,89	0,84
3	1,15	1,16	1,16
4	1,03	0,91	0,97

5	nicht gemessen	nicht gemessen	-
6	1,07	1,03	1,05
7	1,09	0,86	0,98
8	0,96	0,78	0,87
9	0,92	0,84	0,88
10	1,17	0,93	1,05
11	0,79	0,93	0,86
12	1,06	1,09	1,08
13	0,94	0,85	0,90
14	1,07	1,08	1,08
15	nicht gemessen	nicht gemessen	-
16	0,86	1,17	1,02
17	0,91	0,81	0,86
MW HIT <i>gain</i> rechts-links			0,97
SD HIT <i>gain</i> rechts-links			0,13
reproduzierbar			15/15
pathologisch			-

### 3.6. Posturographie

Alle Patienten (17/17) wurden unter 4 unterschiedlichen posturographischen Bedingungen

- Augen offen, Kopf gerade
- Augen zu, Kopf gerade
- Augen auf, Kopfreklination
- Augen auf, Kopf gerade, Schaumstoff

getestet.

Unter den gleichen Untersuchungsbedingungen wurde die posturographische Untersuchung an 16 Probanden durchgeführt.

Bei einem Patienten war der Schwierigkeitsgrad unter Kopfreklination und Schaumstoff zu hoch für die weitere Durchführung der Untersuchung, sodass diese abgebrochen werden musste.

Für jede Bedingung sind als Parameter der Schwingungsweg (SP, sway path in m/min) und der RMS-Wert („*root mean square value*“ in cm), als Gesamtwerte, sowie die Werte um die x-Achse (laterale Schwankung), um die y-Achse (anterior-posteriore Schwankung) und um die z-Achse (vertikale Schwankung) ermittelt worden. Da mehrere Studien die vornehmliche Fallneigungstendenz der Patienten mit PSP nach hinten postuliert haben, haben wir die Körperschwankungen um die x- bzw. die um die y-Achse differenziert voneinander betrachtet.

Jede Hilfeleistung (Halten oder Stützen), die der Untersuchungsperson durch eine außenstehende Person angeboten worden ist, wurde dokumentiert, sodass die entsprechende Messreihe nicht in die Auswertung einbezogen wurde.

Unter der Standardbedingung, *Augen offen, Kopf gerade, fester Boden*, hat keiner der untersuchten Patienten Hilfeleistung benötigt und alle Ergebnisse sind ausgewertet worden.

Mit steigendem Schwierigkeitsgrad der Untersuchungen haben die Patienten immer mehr Hilfestellung gebraucht, sodass diese Untersuchungen in der Auswertung nicht miteinbezogen worden sind. Somit sind für die Bedingung *Augen zu* 16 Patienten, für die Änderung des vestibulären Inputs durch *Kopfreklination* 14 und für die Modulation des somatosensorischen Systems durch die posturographische Untersuchung auf *Schaumstoff* nur 12 Patientenergebnisse analysiert worden. Der TS Wert erhöhte sich mit der Modulation des Schwierigkeitsgrades um +7,1% für die Bedingung *geschlossene Augen*, +14,3% für die Untersuchung mit *Kopfreklination* und +42,9 % für die Posturographie auf *Schaumstoff*. Auch die Standunruhe, abgebildet durch den RMS Wert, stieg mit der Modulation des vestibulären Reizes (*Kopfreklination* + 26,9 %) und des sensorischen Inputs (*Schaumstoff* +120,4 %). Bei der posturographischen Untersuchung mit *geschlossenen Augen* war der RMS der Patienten um 4,3% kleiner als bei der Standarduntersuchung.

Sowohl die SP Werte (*Augen offen* +42,9 %, *Augen zu* +50,0 %, *Kopfreklination* +85,7 %, *Schaumstoff* +40,0 %), als auch die RMS Werte der Patienten waren um die y-Achse (anterior-posteriore Schwankungsrichtung) höher als die laterale Schwankung um die x-Achse (*Augen offen* +20,3 %, *Augen geschlossen* +42,0 %, *Kopfreklination* +61,7 %, *Schaumstoff* +17,1 %).

Die Ergebnisse der posturographischen Untersuchung der Patienten sind in Tabelle 10 aufgeführt worden:

Tabelle 10: Posturographie Mittelwert (SD)									
Patienten									
	Wegen Hilfeleistung nicht auswertbar	Total Sway (m/min)	Sway Path X-ACHSE (m/min)	Sway Path Y-ACHSE (m/min)	Sway Path Z-ACHSE (m/min)	Total RMS (cm)	RMS X-ACHSE (cm)	RMS Y-ACHSE (cm)	RMS Z-ACHSE (cm)
Augen offen/ Kopf gerade/ fester Boden	0/17	1,4 (0,6)	0,7 (0,2)	1,0 (0,6)	0,02 (0,01)	9,3 (3,6)	5,9 (3,8)	7,1 (2,4)	0,01 (0,01)
Augen zu/ Kopf gerade/ fester Boden	1/17	1,5 (0,8)	0,8 (0,3)	1,2 (0,8)	0,02 (0,01)	8,9 (3,6)	5,0 (2,3)	7,1 (3,3)	0,01 (0,01)
Augen offen/ Kopf rekliniert/ fester Boden	3/17	1,6 (0,7)	0,7 (0,2)	1,3 (0,7)	0,03 (0,01)	11,8 (4,9)	6,0 (3,8)	9,7 (4,1)	0,02 (0,02)
Augen offen/ Kopf gerade/ Schaumstoff	5/17	2,0 (0,6)	1,0 (0,2)	1,4 (0,6)	0,03 (0,01)	20,5 (8,4)	12,9 (5,1)	15,1 (9,4)	0,03 (0,03)

In der Kontrollgruppe haben alle 16 Probanden keine Hilfeleistung für die posturographische Untersuchung mit *offenen Augen*, mit *geschlossenen Augen* und mit *rekliniertem Kopf* gebraucht. Bei der Posturographie auf *Schaumstoff* haben jedoch 2 Probanden wegen Fallneigung Hilfe gebraucht.

Der TS Wert erhöhte sich mit der Modulation des Schwierigkeitsgrades um +14,3% für die Bedingung *geschlossene Augen*. Für die Untersuchung mit *Kopfreklination* zeigte sich jedoch ein um 7,1 % kleinerer TS Wert als unter der Standardbedingung. Bei der posturographischen Untersuchung auf *Schaumstoff* schwankten die Kontrollpersonen im Durchschnitt um +64,3% mehr als unter der Standardbedingung.

Auch der RMS Wert war im Rahmen der Untersuchung mit *geschlossenen Augen* (-8,7 %), sowie unter *Kopfreklination* (-15,9%) kleiner als die posturographisch ermittelten Ergebnisse mit *offenen Augen*, *geradem Kopf* und *festem Boden*. Im Rahmen der Untersuchung auf *Schaumstoff* registrierte die Vergleichsgruppe jedoch einen um +65,2% höheren RMS-Wert als unter Standardbedingungen.

Sowohl die SP Werte (*Augen offen* +57,1 %, *Augen zu* +71,4 %, *Kopfreklination* +66,7 %, *Schaumstoff* +41,7 %) als auch die RMS Werte (*Augen offen* +54,1%, *Augen geschlossen* +88,3 %, *Kopfreklination* +88,9 %, *Schaumstoff* +46,9 %) der Normalpersonen waren um die y-Achse (antero-posteriore Schwankungsrichtung) höher als die laterale Schwankung um die x-Achse.

Tabelle 11 fasst die Ergebnisse der posturographischen Untersuchung der Probanden zusammen:

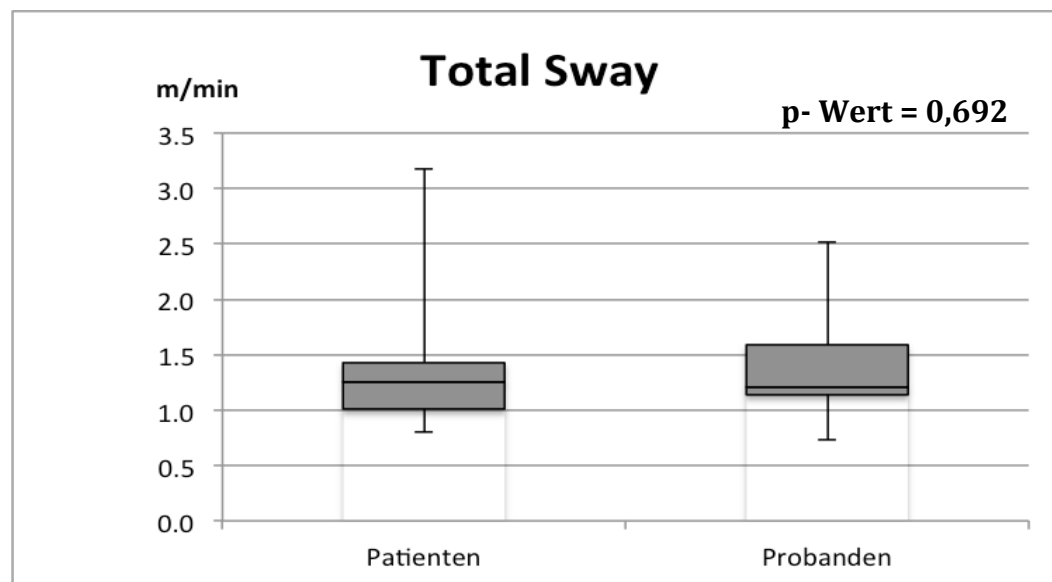
Tabelle 11: Posturographie Mittelwert (SD)									
Kontrollen									
	Wegen Hilfeleistung nicht auswertbar	Total Sway (m/min)	Sway Path X-ACHSE (m/min)	Sway Path Y-ACHSE (m/min)	Sway Path Z-ACHSE (m/min)	Total RMS (cm)	RMS X-ACHSE (cm)	RMS Y-ACHSE (cm)	RMS Z-ACHSE (cm)
Augen offen/ Kopf gerade/ fester Boden	0/16	1,4 (0,5)	0,7 (0,2)	1,1 (0,4)	0,02 (0,01)	6,9 (2,0)	3,7 (2,0)	5,7 (1,5)	0,01 (0,01)
Augen zu/ Kopf gerade/ fester Boden	0/16	1,6 (0,5)	0,7 (0,2)	1,2 (0,5)	0,02 (0,01)	6,3 (1,9)	3,0 (1,2)	5,5 (1,8)	0,01 (0,00)
Augen offen/ Kopf rekliniert/ fester Boden	0/16	1,3 (0,5)	0,6 (0,2)	1,0 (0,5)	0,02 (0,01)	5,8 (2,1)	2,7 (1,1)	5,1 (2,0)	0,01 (0,00)
Augen offen/ Kopf gerade/ Schaumstoff	2/16	2,3 (1,0)	1,2 (0,4)	1,7 (0,9)	0,03 (0,02)	11,4 (3,2)	6,4 (1,8)	9,4 (2,9)	0,03 (0,02)

Zwischen den Patienten und dem Normalkollektiv zeigte sich für keine der untersuchten Bedingungen ein signifikanter Unterschied bezüglich den durchschnittlichen TS- und SP- Werten. Die Mittelwerte der RMS Werte (total und um die y-Achse) der beiden Gruppen waren jedoch für alle Bedingungen signifikant voneinander unterschiedlich (*Augen offen* p-Wert = 0,025; *Augen zu* p-Wert = 0,034; *Kopfreklination* p-Wert < 0,001; *Schaumstoff* p-Wert < 0,001).

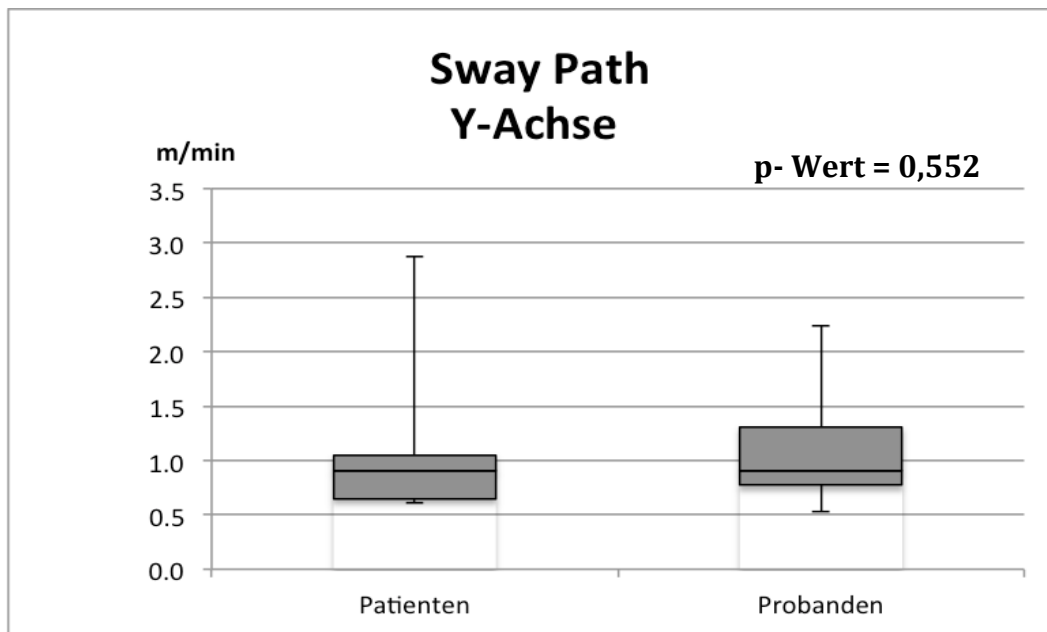
Die Tabelle 12 stellt die Ergebnisse der Patienten und der Probanden im Rahmen der posturographischen Standarduntersuchung (Augen auf, Kopf gerade, fester Boden) dar.

**Tabelle 12: Vergleich Posturographie Standardbedingung**

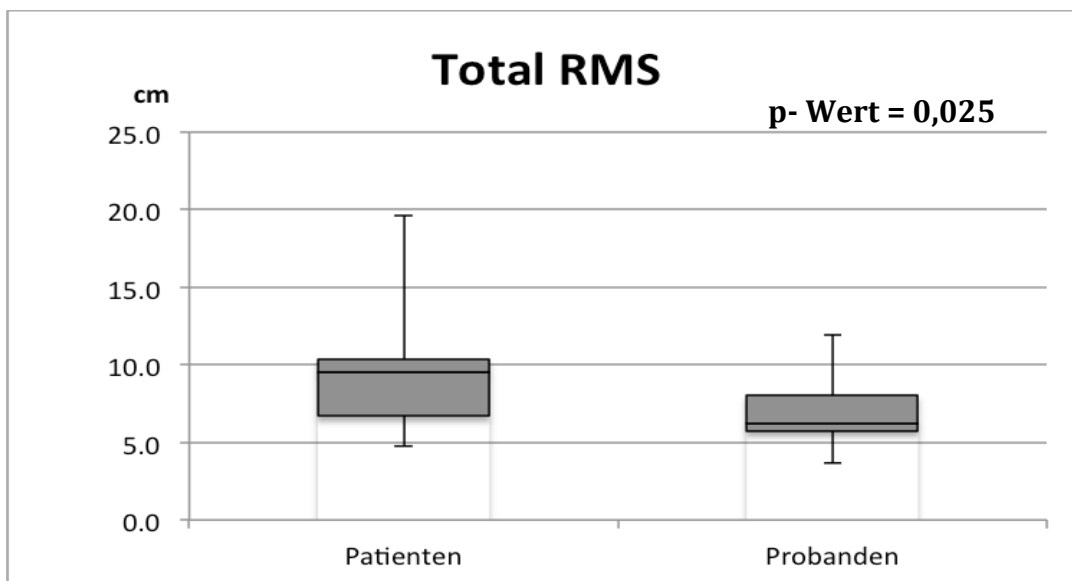
	Patienten (17/17)	Kontrollen (16/16)	p-Wert
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
<b>Total Sway</b>	1,4 (0,6)	1,4 (0,5)	0,692
<b>Sway Path y-Achse</b>	1,0 (0,6)	1,1 (0,4)	0,552
<b>RMS</b>	9,3 (3,6)	6,9 (2,0)	0,025
<b>RMS y-Achse</b>	7,1 (2,4)	5,7 (1,5)	0,055



**Abb.16 Total Sway Werte für die Standarduntersuchung (*Augen offen, Kopf gerade, fester Boden*)**

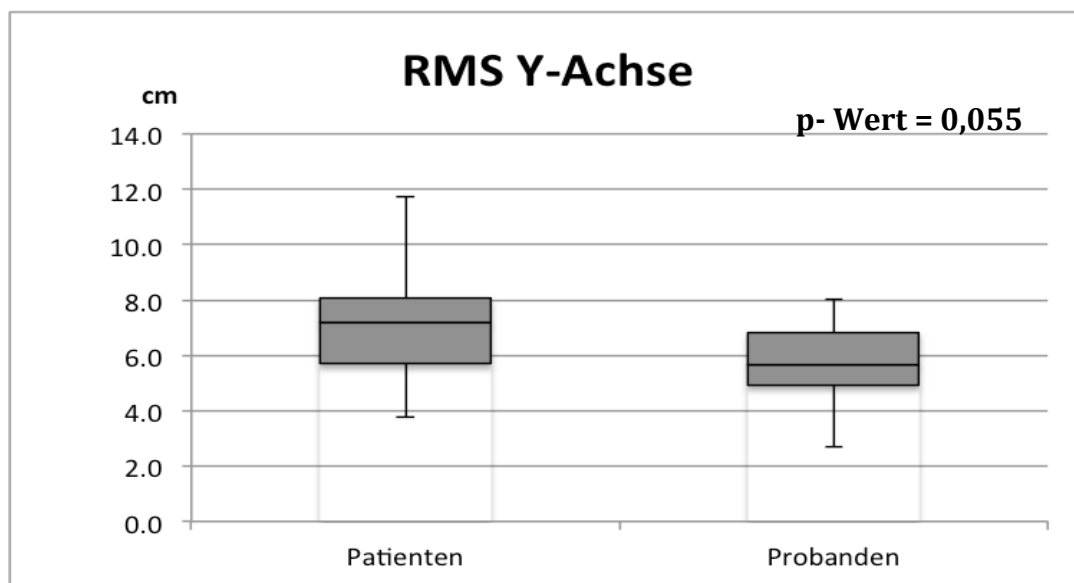


**Abb.17 Sway Path Werte um die y-Achse für die Standarduntersuchung (Augen offen, Kopf gerade, fester Boden)**



**Abb.18 Total RMS-Werte für die Standarduntersuchung (Augen offen, Kopf gerade, fester Boden)**

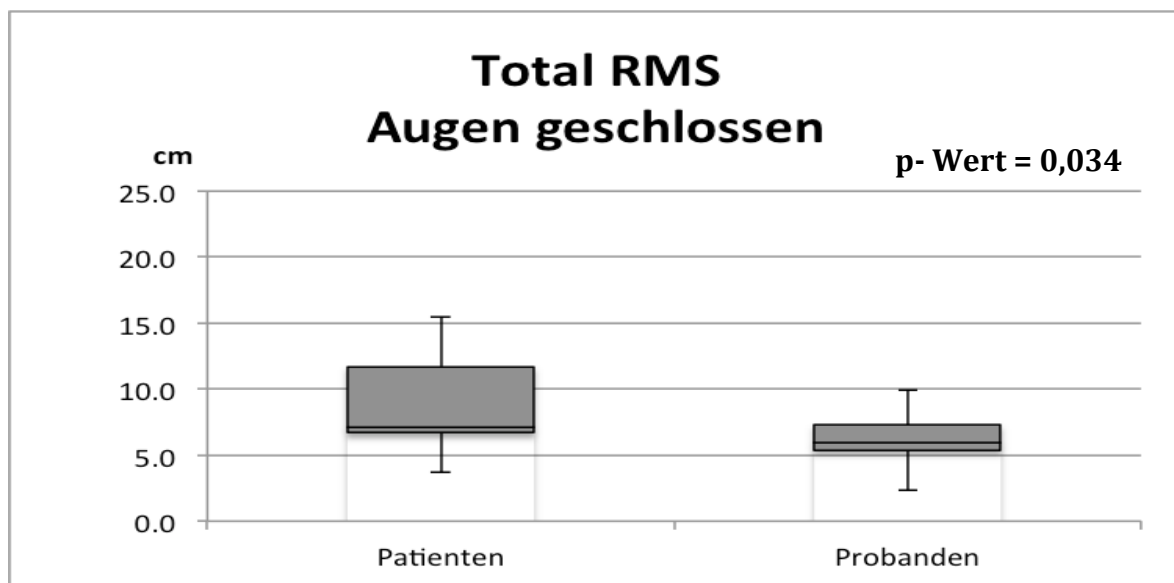




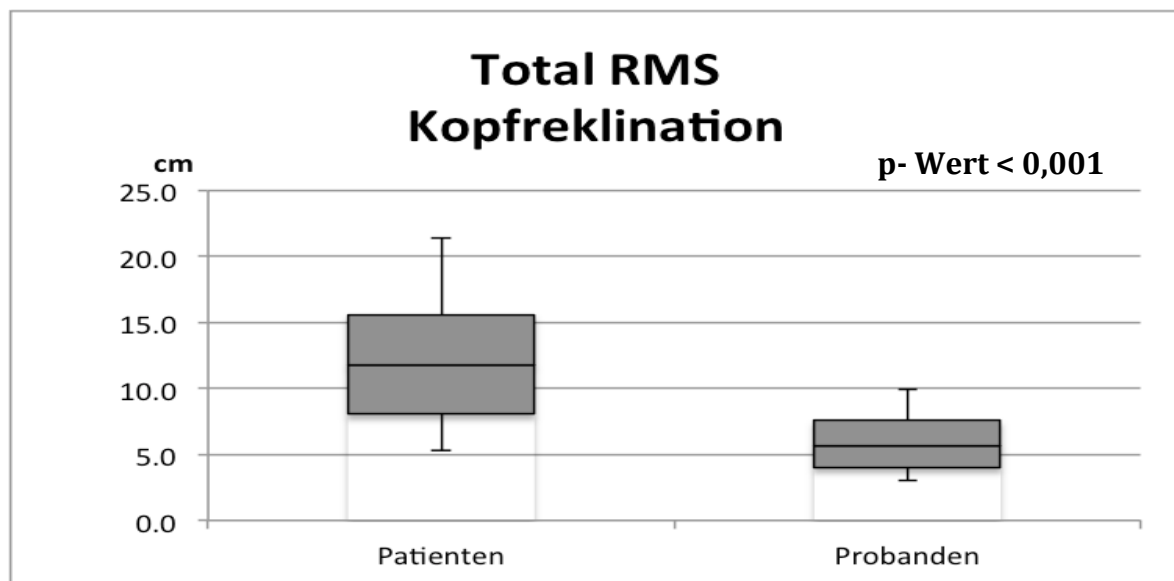
**Abb.19 RMS-Werte um die y-Achse für die Standarduntersuchung (*Augen offen, Kopf gerade, fester Boden*)**

**Tabelle 13: Vergleich TS und RMS Werte Patienten vs. Kontrollen**

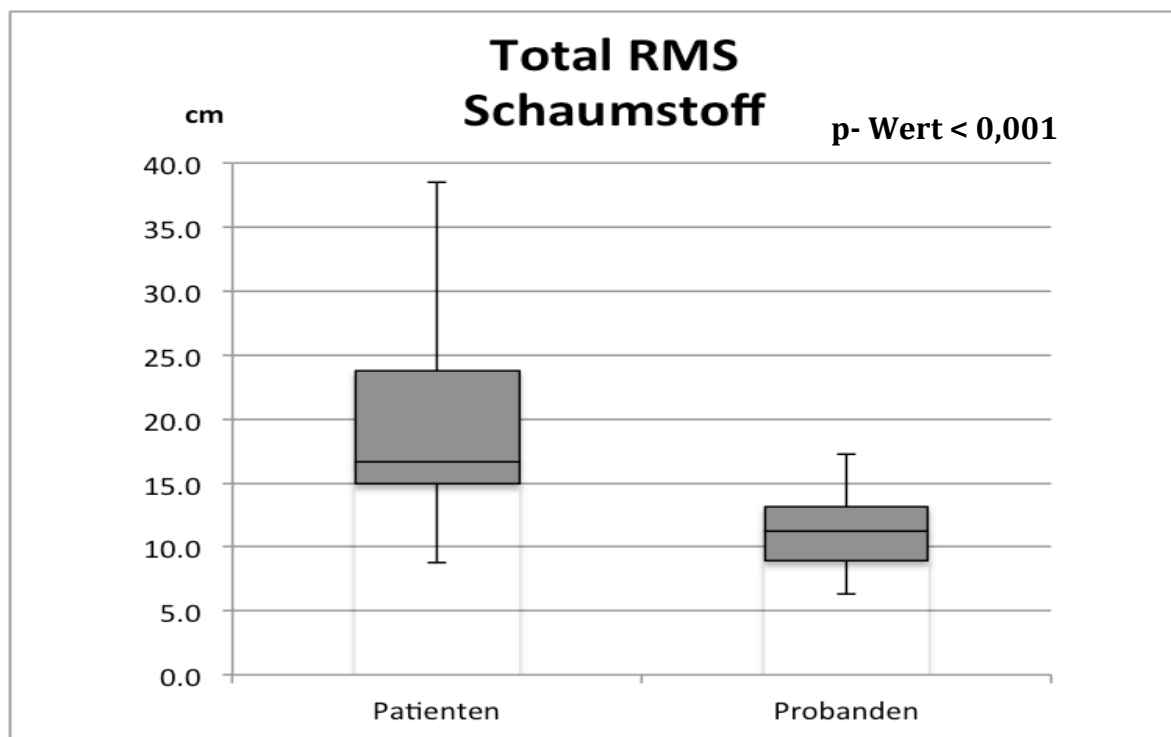
	Patienten (17/17)	Kontrollen (16/16)	p-Wert
	Mittelwert (SD)	Mittelwert (SD)	
<b>TS Augen offen</b>	1,4 (0,6)	1,4 (0,5)	0,692
<b>TS Augen geschlossen</b>	1,5 (0,8)	1,6 (0,5)	0,296
<b>TS Kopfreklination</b>	1,6 (0,7)	1,3 (0,5)	0,090
<b>TS Schaumstoff</b>	2,0 (0,6)	2,3 (1,0)	0,149
<b>RMS total Augen offen</b>	9,3 (3,6)	6,9 (2,0)	0,025
<b>RMS total Augen geschlossen</b>	8,9 (3,6)	6,3 (1,9)	0,034
<b>RMS total Kopfreklination</b>	11,8 (4,9)	5,8 (2,1)	<0,001
<b>RMS total Schaumstoff</b>	20,5 (8,4)	11,4 (3,2)	<0,001



**Abb.20 Total RMS-Werte für die Bedingung *Augen geschlossen***



**Abb.21 Total RMS-Werte für die Bedingung *Kopfreklination***



**Abb.22 Total RMS-Werte für die Bedingung *Schaumstoff***

### 3.7. Subjektive visuelle Vertikale (SVV)

Mit dem Eimervertikalentest (37) lässt sich die Auslenkung der subjektiven visuellen Vertikalen zur Seite der Läsion bei peripher vestibulären Störungen nachweisen. Der Test ist bei 16 Patienten durchgeführt worden.

Eine Abweichung von mehr als 2,5° wurde als pathologisch eingestuft (37). Bei 7 Patienten war der Test unauffällig und es wurde überhaupt kein Abweichen der Vertikalen angegeben. Eine Abweichung nach links ist in 4 Fällen bemerkt worden (zwischen 2,5° und 6°) und 5 andere Patienten haben ein tendenzielles Abweichen der Vertikalen nach rechts angegeben (Abweichungswinkel zwischen 1° und 6°). Von den 9 Patienten, die eine von dem senkrechten Lot (0° auf der Messskala) abweichende subjektive Vertikale angegeben haben, war nur bei 5 von 16 Patienten die Abweichung >2,5° und somit auffällig.

Die Ergebnisse der SVV sind zusammen mit den anderen Ergebnissen zur Testung des peripheren Vestibularorgans in Tabelle 14 kurzgefasst.

### 3.8. Kalorische Testung

Für die Untersuchung der Funktion des horizontalen Bogengangs (*Proctor et al. 1975*) wurde bei einer Untergruppe von 7 Patienten auch eine kalorische Testung durchgeführt. Bei allen 7 Patienten waren die kalorischen Messungen reproduzierbar und die Seitendifferenz (AR) des kalorisch induzierten Nystagmus lag stets im physiologischem (< 25%) Bereich (38,39).

<b>Tabelle 14: Vestibuläre Testung</b>					
<b>Patienten ID</b>	<b>Kalorik (AR in %)</b>	<b>Video-HIT</b>	<b>o-VEMP AR</b>	<b>c-VEMP AR</b>	<b>SVV Abweichung</b>
1	-	0,91	20	36	5° links
2	15	0,84	31	21	< 2.5 ° links
3	-	1,16	10	9	5° rechts
4	-	0,97	8	1	< 2.5 ° rechts
5	15	-	14	64	kein Abweichen
6	-	1,05	2	12	6° links
7	6	0,98	5	4	< 2.5 ° rechts
8	11	0,87	0	5	< 2.5 ° rechts
9	-	0,88	34	1	5° links
10	12	1,05	28	62	kein Abweichen
11	-	0,86	-	-	kein Abweichen
12	-	1,08	12	2	-
13	-	0,90	49	33	kein Abweichen
14	-	1,08	7	5	6° rechts
15	7	-	22	22	kein Abweichen
16	-	1,02	16	4	kein Abweichen
17	14	0,86	10	21	kein Abweichen
<b>reproduzierbar</b>	<b>7/7</b>	<b>15/15</b>	<b>16/16</b>	<b>16/16</b>	<b>16/16</b>
<b>pathologisch</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>3</b>	<b>5</b>

### 3.9. Sturzkalender

Aus den Daten haben wir für das Gesamtkollektiv die durchschnittliche Sturzfrequenz in den letzten 4 Wochen vor der Untersuchung errechnet, die bei 2,9 (SD 2,8) Stürze/letzter Monat lag. 3 der 15 befragten Patienten haben keinen Sturz innerhalb des letzten Monats angegeben. Die maximal deklarierte Sturzanzahl lag bei 8 Stürzen in den letzten 4 Wochen.

Die Ergebnisse der einzelnen Patienten sind der Tabelle 17 zu entnehmen.

### 3.10. Klinische Scores

#### 3.10.1. Progressive Supranuclear Palsy Rating Scale (PSPRS)

Bei 16 der 17 Patienten, die im Rahmen unserer Studie teilgenommen haben, ist im Anschluss der Untersuchungen, die PSPRS (26) erhoben worden. Somit war eine ungefähre Einschätzung des Krankheitsstadiums der Patienten möglich. Der Mittelwert des

Gesamtscores der *PSPRS* lag bei 31,8 (SD =2,9) aus maximal 100 erreichbaren Punkten (Median 32, range 10-46).

Die schlechtesten Ergebnisse haben unsere Patienten auf der okulomotorischen Subskala erzielt (55,6% der Maximalpunktanzahl). Laut der *PSPRS* waren unsere Patienten mit PSP in den bulbären (21,3%) und in den motorischen (22,5%) Funktionen am wenigsten durch die Erkrankung eingeschränkt.

In der Tabelle 15 sind die Ergebnisse der einzelnen Unterkategorien der *PSPRS* zusammengefasst.

**Tabelle 15: Ergebnisse der *PSPRS***

Subkategorie des <i>PSPRS</i>	Patienten Mittelwert (SD)/Maximalpunktzahl
Geschichte (engl. <i>History</i> , fasst die Beeinträchtigung bei den Aktivitäten des täglichen Lebens zusammen)	7,3(2,9)/24
Kognition	4,1(3,0)/16
Bulbär	1,7(1,6)/8
Okulomotorik	8,9(3,1)/16
Motorisches System	3,6(2,4)/16
Gang	6,3(4,1)/20
<b>Gesamtscore</b>	<b>31,8(11,3)/100</b>

### 3.10.2. Dizziness Handicap Inventory (*DHI*)

Die subjektive Beeinträchtigung der Patienten durch das Symptom Schwindel ist mit Hilfe der deutschen Version des *DHI* objektiviert worden. Von den maximal 100 erreichbaren Punkten (*DHI-t*) haben die Patienten im Durchschnitt 57,5 (20,8) Punkte erreicht (Median 59, range 10-84 Punkte). Dabei zeigten 9/16 Patienten eine schwere schwindelbedingte Behinderung im Alltag, während 6/16 nur moderat und ein einziger Patient sich durch Schwindel nicht eingeschränkt gefühlt hat.

Die Fragen des *DHI* lässt man der Subkategorien physische (*DHI-p* 7 Fragen), emotionale (*DHI-e* 9 Fragen) und funktionelle (*DHI-f* 9 Fragen) Beeinträchtigung unterordnen. Die Antworten der Patienten auf den Unterkategorien des Fragebogens deuteten darauf hin, dass die Schwindelsymptomatik die Patienten funktionell (65% erreichte Punkte) mehr als emotional (55%) oder physisch (51%) belastet.

Für die einzelnen Patienten sind in Tabelle 16 die Ergebnisse der einzelnen Subskalen, sowie der zur erreichten Punktzahl zugeordnete Beeinträchtigungsgrad zusammengefasst.

**Tabelle 16: Ergebnisse des *DHI***

Patienten ID	<i>DHI-p</i> /28 Punkte	<i>DHI-e</i> /36 Punkte	<i>DHI-f</i> /36 Punkte	<i>DHI-t</i> /100 Punkte	Grad der Behinderung durch Schwindel
1	6	14	20	40	moderate
2	6	2	2	10	keine

3	12	14	32	58	schwere
4	16	24	28	68	schwere
5	16	32	36	84	schwere
6	16	32	36	84	schwere
7	16	14	22	52	moderate
8	18	18	12	48	moderate
9	18	24	26	68	schwere
10	14	28	34	76	schwere
11	14	14	32	60	moderate
12	12	18	16	46	schwere
13	12	12	12	36	moderate
14	22	26	36	84	schwere
15	-	-	-	-	-
16	18	22	28	68	schwere
17	12	22	4	38	moderate
MW	14,3	19,8	23,5	57,5	
SD	4,3	8,0	11,4	20,8	
Median	15	20	27	59	
Minimum	6	2	2	10	
Maximum	22	32	36	84	

### 3.10.3. Fall Efficacy Scale-International (FES-I)

Die *FES* ist mit 17 Patienten durchgearbeitet worden. Von den maximal 64 erreichbaren Punkten, lag der Mittelwert des untersuchten Patientenkollektivs bei 36,4 (SD 12,2) Punkten (Median 38 Punkte,). Die minimale Punktzahl, die erreicht worden ist, betrug 19 Punkte, während die Maximalpunktzahl bei 61 Punkten lag.

Die Ergebnisse der *FES-I* sind zusammen mit den Ergebnissen der anderen Fragebögen in Tabelle 17 eingetragen worden.

**Tabelle 17: Ergebnisse der Fragebögen**

Patienten ID	Dauer der PSP-Symptomatik (Jahre)	PSPRS	DHI		FES	Stürze in den letzten 4 Wochen
			Grad der Behinderung	Score		
1	4	30	moderat	40	20	2
2	5	19	keine	10	19	0
3	4	38	schwer	58	61	8
4	4	35	schwer	68	44	7
5	6	25	schwer	84	41	1
6	1	44	schwer	84	36	2
7	2	30	moderat	52	41	7
8	2	9	moderat	48	24	2

9	4	29	schwer	68	53	4
10	5	43	schwer	76	46	2
11	1	46	moderat	46	33	1
12	3	29	schwer	60	23	-
13	2	13	moderat	36	33	0
14	2	43	schwer	84	40	-
15	3	-	-	-	-	0
16	6	43	schwer	68	44	1
17	4	34	moderat	38	24	6

### 3.11. Korrelationen

Stürze sind einer der häufigsten Todesursachen bei Patienten mit PSP (14). Um den Zusammenhang zwischen dem Krankheitsstadium und der Sturzhäufigkeit der Patienten näher zu analysieren, haben wir die Korrelation des *PSPRS* Gesamtscore mit der Anzahl der Stürze während des letzten Monats vor der Untersuchung überprüft. Der Zusammenhang zwischen den beiden Variablen ist im folgenden Streudiagramm wiedergegeben.

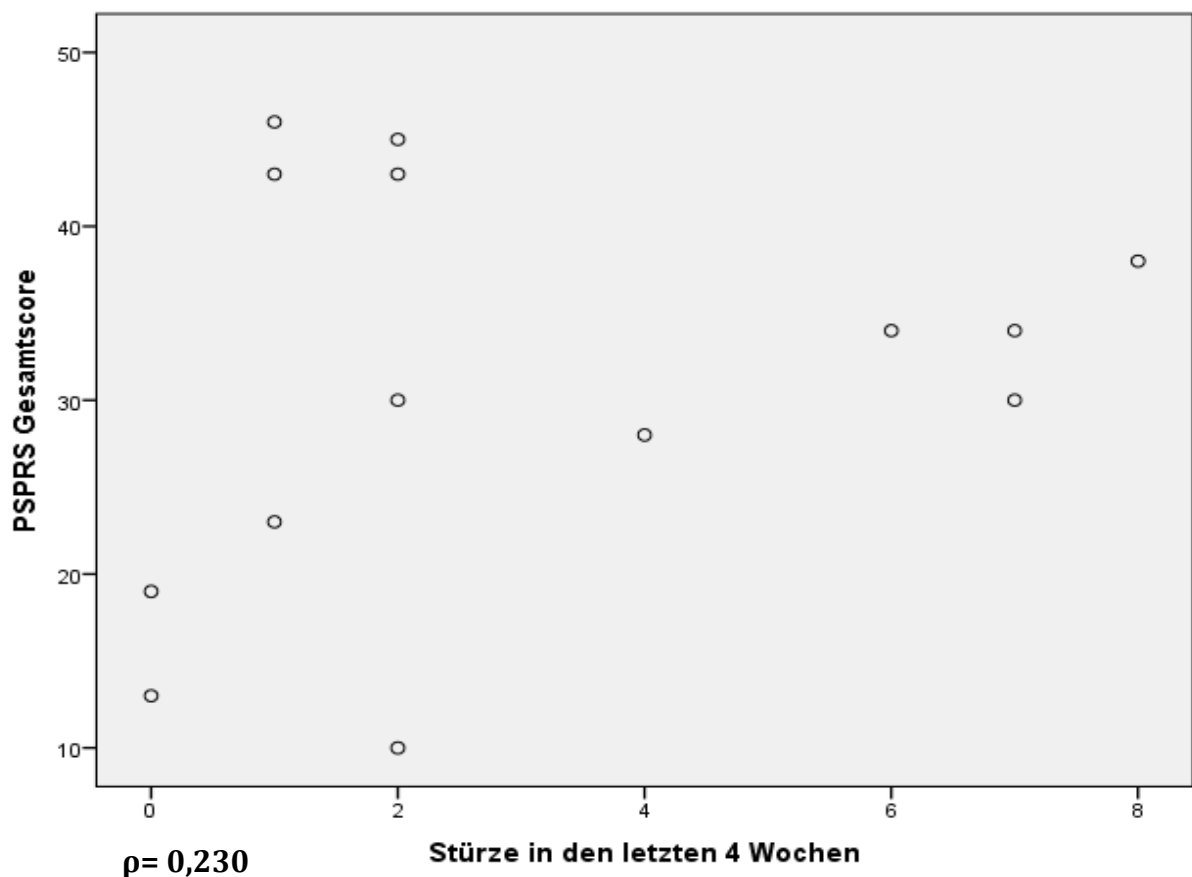


Abb.23 Korrelation PSPRS Gesamtscore-Stürze/4 Wochen

Der Spearman Korrelationskoeffizient betrug  $\rho = 0,230$  ( $p = 0,429$ ), sodass man nur von einem nicht signifikanten positiven Zusammenhang zwischen dem *PSPRS* Gesamtscore und der Häufigkeit der Stürze in den letzten 4 Wochen ausgehen konnte.

Die Angst der Patienten vor Stürzen wurde mit Hilfe der Erhebung des FES-I Score eingeschätzt. Der FES-I Score korrelierte signifikant positiv mit dem *PSPRS* Unterscore für den Gang ( $\rho = 0,526$ ,  $p = 0,036$ ). Auch korrelierte der FES-I Score mit dem DHI Score ( $\rho = 0,641$ ,  $p$ -Wert =  $0,007$ ). Zwischen der Gesamteinschränkung der Patienten, angegeben durch den *PSPRS* Gesamtscore, dem *DHI* Score zeigte sich einen schwach positiven Zusammenhang ( $\rho = 0,539$ ,  $p = 0,031$ ).

Die Amplitude der vertikalen Sakkaden korrelierte mit dem *PSPRS* Gang-Unterscore ( $\rho = -0,530$ ,  $p$ -Wert =  $0,035$ ). Zwischen der Geschwindigkeit der horizontalen Sakkaden und dem *DHI*-Score zeigte sich außerdem einen signifikant negativer Zusammenhang ( $\rho = -0,601$ ,  $p$ -Wert =  $0,014$ ).

Im Gegensatz zu der Studie von *Agrawal et al.* (27) zeigten sich in unseren Studie keine Korrelationen zwischen der cVEMP Peak-to-Peak Amplitude ( $\rho = 0,147$ ,  $p = 0,600$ ) und der oVEMP N1 Amplitude ( $\rho = -0,173$ ,  $p = 0,538$ ) und dem *DHI* Gesamtscore. Auch korrelierten die beiden Parameter für die sakkuläre und utrikuläre Funktion nicht mit den *DHI*-Subscores.

Außerdem hat man die Korrelation der Antwortergebnisse auf den Fragen des FES-I mit den Ergebnissen der posturographischen Total Sway Standarduntersuchung (Augen auf, Kopf gerade, fester Boden) untersucht. Dabei zeigte sich kein Zusammenhang zwischen den beiden Variablen ( $\rho = -0,07$ ,  $p = 0,978$ ).

Zwischen der Häufigkeit der Stürze der Patienten und der Geschwindigkeit der Durchführung von vertikalen Sakkaden zeigte sich eine negative Korrelation ( $\rho = -0,656$ ,  $p = 0,011$ ).

Bei den okulomotorischen Untersuchungen, ist es davon auszugehen, dass die Werte des OKN mit der Fähigkeit der Ausführung von Sakkaden (schnelle Komponente) und Blickfolgebewegungen (langsame Komponente) korrelieren. Bei den Patienten zeigte sich im Falle des horizontalen OKN eine signifikant positive Korrelation zwischen den Werten des horizontalen OKN und der Geschwindigkeit der horizontalen Sakkaden ( $\rho = 0,744$ ,  $p = 0,001$ ) und der horizontalen Blickfolgebewegungen ( $\rho = 0,825$  für  $0,1$  Hz und  $\rho = 0,896$  für  $0,2$  Hz,  $p < 0,0001$ ).

Der vertikale OKN korrelierte jedoch weder mit der vertikalen Sakkadengeschwindigkeit ( $\rho = 0,393$ ,  $p = 1,48$ ), noch mit dem *gain* der vertikalen Blickfolgebewegung ( $\rho = 0,358$  für  $0,1$  Hz und  $\rho = 0,216$  für  $0,2$  Hz).

## TEIL 4: DISKUSSION

### 4.1. Kurze Zusammenfassung der Ergebnisse

Bei Patienten mit PSP führen die häufigen Stürze zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und können auch häufig die Todesursache sein. Um neue Erkenntnisse über die Ursache der häufigen Stürze bei diesen Patienten zu gewinnen, haben wir im Rahmen unserer Studie eine systematische Untersuchung des vestibulo-okulären Systems bei Patienten mit PSP durchgeführt.

Durch die Analyse der okulomotorischen und der vestibulären Funktionen mit Hilfe einer Reihe von unterschiedlichen technischen Untersuchungsmethoden konnten wir



Rückschlüsse über die wesentlichen Einschränkungen der Patienten mit PSP im Alltag ziehen.

**Die wesentlichen Befunde dieser Studie bei der Testung des vestibulären Systems sind:**

- a) Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den oVEMP und cVEMP der Patienten mit PSP und der alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe.
- b) Kalorik und HIT waren bei allen Patienten mit PSP regelrecht.
- c) Somit waren periphere vestibuläre Funktionsstörungen bei Patienten mit PSP nicht nachweisbar.

**Die wesentlichen Ergebnisse bei der Testung der Okulomotorik sind:**

- a) Sowohl die Geschwindigkeit, als auch die Amplitude der vertikalen und der horizontalen Sakkaden lag bei den Patienten signifikant unterhalb den Ergebnissen des Normalkollektivs ( $p\text{-Wert} < 0,01$ ).
- b) Die Durchführung (Schnelligkeit und Amplitude) vertikaler Sakkaden war im Gegensatz zu der Ausführung horizontaler Sakkaden bei Patienten mit PSP signifikant eingeschränkt ( $p\text{-Wert} < 0,01$ ).
- c) Alle Patienten mit PSP hatten eine unauffällige Blickhaltefunktion.
- d) Bei den Patienten mit PSP blieb die Blickfolgebewegung, sowohl in der vertikalen, als auch in der horizontalen Ebene erhalten. In der horizontalen Ebene war die Durchführung von Blickfolgebewegungen bei den Patienten mit PSP signifikant beeinträchtigt im Vergleich zu den Ergebnissen des Normalkollektivs ( $\text{gain } p\text{ Wert} < 0,01$ ).
- e) Die Auslösung des OKN war bei Patienten mit PSP in horizontaler und vertikaler Richtung im Vergleich zu dem Normalkollektiv signifikant beeinträchtigt.

**Die wesentlichen Ergebnisse bei der Untersuchung der Haltungsregulation mittels Posturographie waren:**

- a) Es zeigte sich kein Unterschied in den posturographischen Untersuchungen zwischen den TS Werten der beiden Gruppen.
- b) Die SP Werte unterschieden sich zwischen den beiden Gruppen unter keinen der untersuchten Bedingungen signifikant voneinander. Auch waren in beiden Gruppen die Schwankungen nach vorne und nach hinten (y-Achse) stets höher als in den anderen Richtungen.
- c) Der totale RMS -Wert unter der Standardbedingung *Augen offen, Kopf gerade, fester Boden* war bei PSP Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden signifikant höher ( $p\text{-Wert} = 0,025$ ). Auch die RMS Werte unter den Bedingungen *Augen zu, mit rekliniertem Kopf* und auf *Schaumstoff* waren in der Patientengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe (alle  $p\text{-Werte} < 0,05$ ).

**Der Vergleich der oben genannten Messungen mit den klinischen Scores ergab folgende Ergebnisse:**

- a) Es zeigten sich keine relevanten signifikanten Korrelationen zwischen den vestibulären und/oder den okulomotorischen Funktionen und den erhobenen klinischen Scores.**
- b) Die Geschwindigkeit der vertikalen Sakkaden korrelierte signifikant negativ mit der Sturzhäufigkeit ( $\rho = -0,656$ ).**
- c) Zwischen der Amplitude der horizontalen Sakkaden und dem *DHI* Gesamtscore zeigte sich einen signifikant negativen Zusammenhang ( $\rho = -0,601$ ).**
- d) Die Amplitude der vertikalen Sakkaden korrelierte schwach positiv mit dem *PSPRS*-Unterscore für den Gang ( $\rho = -0,530$ ).**
- e) Es zeigte sich ein signifikant positiver Zusammenhang zwischen der Sturzhäufigkeit der Patienten mit PSP und dem *PSPRS* Score < 40 Punkten ( $\rho = 0,834$ ).**

**Im Folgenden werden die oben genannten Befunde vor dem Hintergrund der aktuellen Literatur in der oben genannten Reihenfolge diskutiert.**

#### **4.2. Vergleich mit vorherigen Studien**

Bisher sind mehrere Studien, die sich mit der Untersuchung des vestibulären und des okulomotorischen Systems bei Patienten mit PSP befassen, publiziert worden. Teilweise sind die vorherigen Veröffentlichungen zu gegensätzlichen Ergebnissen gekommen. Keine andere Studie führte jedoch eine systematische Untersuchung des peripheren vestibulären Systems und der Okulomotorik bei Patienten mit PSP durch.

Auch andere vorher publizierte Studien postulierten normale vestibulo-okuläre (42) und vestibulo-collische (20) Reflexschleifen bei Patienten mit PSP.

Dieses Kapitel fasst somit die wichtigsten bisher publizierten Erkenntnisse zu dem vestibulären und dem okulomotorischen System bei Patienten mit PSP zusammen.

##### **4.2.1. Das vestibuläre System**

###### **a) Vergleich mit der Studie *Why do patients with PSP fall?*(16)**

Durch die Testung des vestibulo-okulären Reflexes auf Rotation und Translation bei Blick in die Ferne und in die Nähe, sowie durch die Überprüfung der vestibulo-spinalen Reflexbahnen mittels Klicklaut-induzierten VEMP, zeigte die Studie *Why do patients with PSP fall?*(16), dass die zentrale Verschaltung der otolithären Antworten bei Patienten mit PSP gestört sein kann, was als eine mögliche Erklärung für die häufigen Stürze bei Patienten mit PSP angenommen wurde.

Wie in unserer Studie, war in der Vergleichsstudie der aVOR bei Patienten mit PSP beim Blick in die Ferne regelrecht auslösbar und im Vergleich zu dem Normalkollektiv unauffällig. Bei der Testung des aVOR und tVOR in die Nähe waren die Antworten der Patienten jedoch signifikant unterhalb der Ergebnisse der Normalpersonen. Ein Grund für die eingeschränkte Auslösung der Reflexe in die Nähe kann die Unfähigkeit der Patienten zur Konvergenz sein. Jedoch zeigten Studien auf Normalpersonen, dass die Entfer-

nung, in der sich das zu verfolgende Target bei der Auslösung des VOR befindet, eine größere Rolle als die Konvergenz spiele (43).

Die Studie zeigte außerdem eine signifikante Reduktion der cVEMP Amplituden bei normalen Latenzen bei Patienten mit PSP im Vergleich zu den Normalpersonen. Der Median der 10 untersuchten PSP-Patienten der Studie von *Liao et al.* (16) für die cVEMP Peak-to-Peak Amplitude lag bei 54,3  $\mu\text{V}$  (range 16,8-214,0  $\mu\text{V}$ ). Unsere Patienten mit PSP erzielten vergleichbare Ergebnisse mit einem Median von 58,1  $\mu\text{V}$  (range 9,6-186,0). Jedoch erzielte unser Normalkollektiv eine um 74,3 % kleinere cVEMP Amplitude als die Kontrollpersonen der Vergleichsstudie (38,4  $\mu\text{V}$  [29,4 – 130,5  $\mu\text{V}$ ] vs. 149,0  $\mu\text{V}$  [11,6 – 466,0  $\mu\text{V}$ ]). Verglichen mit dem Normalkollektiv der Vergleichsstudie zeigten folglich auch unsere Patienten signifikant kleinere cVEMP Amplituden.

Die Schlussfolgerung der Studie war, dass die otolithär-vermittelten Vestibularreflexe bei Patienten mit PSP abnormal sind. Zusammen mit der Neurodegeneration der motorischen Cortices und des motorischen Thalamus, führe die Beeinträchtigung in der Adjustierung des VOR für die Nähe zu der Unfähigkeit der Vorwärtsbewegung in der Umgebung und folglich zu häufigen Stürzen bei Patienten mit PSP.

#### **b) Vergleich mit der Studie *Head deviation in progressive supranuclear palsy: Enhanced vestibulo-colic reflex or loss of resetting head movements?* (20)**

Die Studie *Head deviation in progressive supranuclear palsy: Enhanced vestibulo-colic reflex or loss of resetting head movements?* (20) untersuchte an einem einzigen PSP Fall die Ursache für die forcierte und der eigentlichen Bewegungsrichtung entgegengesetzt gerichtete Kopfbewegung (Torticollis) des Patienten. Als mögliche Ursachen für die vom Stamm entgegengesetzt gerichtete Kopfbewegung während der Lokomotion wären ein gesteigerter vestibulo-collischer Reflex (VCR) oder der Verlust der Rückstellungsfunktion der Augen in der Bewegungsrichtung des Rumpfes denkbar. Um diese Fragestellung zu beantworten, hat man bei einem Patienten mit PSP und Torticollis die cVEMP abgeleitet. Die Ergebnisse des Patienten waren unauffällig, sodass man auf einen normalen und nicht, wie bei Torticollis zu erwarten, gesteigerten vestibulo-collischen Reflex zurückschließen konnte. Diese Erkenntnis führte zu der Annahme, dass die Ursache für die gegen die eigentliche Körperbewegung gesteigerten Kopfdrehung am ehesten auf eine Pathologie in die Rückstellungsfunktion des Kopfes und des Halses in die Bewegungsrichtung des Rumpfes liegen könnte.

Die *Ncll. reticulares*, die im Rahmen der PSP betroffen sind (1), sind sowohl für die Generierung von Sakkaden und der schnellen Phase des Nystagmus (17,44,45), als auch für die pathologische Schreckreaktion auf akustische Stimulation (46) und bei Simulation eines freien Falls (47) an Patienten mit PSP verantwortlich. Die Schlussfolgerung der Studie war, dass die Torticollis-Fehlstellung bei Patienten mit PSP nicht auf einen gesteigerten VCR beruhen kann (cVEMP bei dem PSP Patient normal), sondern eher auf der Beeinträchtigung der Rückstellsakkaden des Kopfes und der Augen in der eigentlichen Rumpffposition aufgrund der Destruktion der *Ncll. reticulares* im Rahmen der Neurodegeneration bei PSP.

## 4.2.2. Das okulomotorische System

### a) Vergleich mit der Studie *Visual-vestibular interaction in progressive supranuclear palsy* (42)

Eine andere klinische Studie, *Visual-vestibular interaction in progressive supranuclear palsy* von Vallabh V. E. Das und R. John Leigh (42) untersuchte die vestibulär und die visuell vermittelte kompensatorische Augenbewegung bei Kopfbewegungen unterschiedlicher Frequenzen. In Lokomotion, folgen die Augen stets unseren Kopfbewegungen. Für einen reibungslosen Bewegungsablauf sind bei kurzen Latenzen vestibulär (VOR) und bei längeren Latenzen visuell (Blickfolgebewegungen) vermittelte Reflexe erforderlich um die Kompensation der Augen bei Bewegungen des Kopfes im Raum zu ermöglichen.

Wie unsere Studie, zeigten vorherige Studien auch, dass bei Patienten mit PSP der VOR regelrecht funktioniert, während die horizontale Blickfolgebewegung eingeschränkt ist (48,49). Die Studie von V.E. Das et al. versuchte bei Patienten mit PSP, bei denen der VOR trotz eingeschränkter horizontaler Blickfolgebewegungen erhalten bleibt, ein Superpositionmodell zu testen. Dieses sollte anhand der bei Patienten gemessenen VOR Werten die *gain*-Werte der Blickfolgebewegungen (SP) vorhersagen. Dies scheiterte allerdings, da die vom Modell errechneten SP Werte viel größer als die bei PSP Patienten tatsächlich gemessenen SP Werten waren. Diese Beobachtung führte zu der Schlussfolgerung, dass der VOR durch andere visuelle Reize als die Blickfolgebewegungen, die im Rahmen der Neurodegeneration bei Patienten mit PSP länger erhalten bleiben, moduliert werden muss.

### b) Vergleich mit der Studie *The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis* (17)

Die Studie *The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: implications for pathogenesis* (17) untersuchte ausführlich die okulomotorischen Funktionen bei Patienten mit PSP und versuchte anhand der entdeckten Pathologien Erkenntnisse zu der Entstehung der Erkrankung zu gewinnen.

So wie unsere Studie, zeigte auch die oben genannte Studie eine Einschränkung (Amplitudenabnahme) und eine Verlangsamung der vertikalen und horizontalen Sakkaden bei Patienten mit PSP verglichen zu gesunden Probanden. Der anguläre VOR, den wir im Rahmen unserer Studie durch den HIT überprüft haben, blieb wie in unserer Studie auch in der Vergleichsstudie bei Patienten mit PSP erhalten. Jedoch war die Auslösung des linearen VOR, der die Fähigkeit zur Konvergenz voraussetzt, bei den Patienten eingeschränkt. Außer der Unfähigkeit der Konvergenz, hat man auch pathologische zentrale otolithäre Verschaltungen aufgrund der neuronalen Degeneration bei Patienten mit PSP (1) vermutet. Diese seien dann durch die pathologische cVEMP bei Patienten mit PSP (16) zu befinden. Im Rahmen unserer Studie zeigte sich jedoch kein Unterschied zwischen den cVEMP und den oVEMP Ergebnissen der PSP-Patienten und denen der gesunden Probanden.

Der OKN war in der Studie von Chen et al., wie in unserer Studie, bei Patienten mit PSP im Vergleich zu den Normalpersonen herabgesetzt.

Solange der verabreichte Stimulus groß genug ist, um auf die Fovea der Patienten zu fallen, zeigen PSP Erkrankte eine normale Blickfolgebewegung, die jedoch mit steigender Bewegungsfrequenz des Targets ausfällt.

Die Schlussfolgerung der Studie war, dass die entdeckten Pathologien in der Okulomotorik von Patienten mit PSP auf Ablagerungen von Tau Proteinen in Hirnareale, die für die entsprechenden Funktionen zuständig sind, beruhen. Evolutiv gesehen seien diese okulomotorische Funktionen dem Menschen erst seit Kurzem möglich. Diese stünden in Verbindung mit dem aufrechten bipedalen Gang, der die Benutzung der oberen Extremität zur Erlangung von Nahrung ermöglicht. Die Tauopathie führe somit zu einer Involution der kürzlich während der Evolution entstandenen neuronalen Verbindungen, die die häufige Stürze bei Patienten mit PSP erklären könnte.

Da die Beeinträchtigung der Okulomotorik eines der Hauptmerkmale der diagnostischen Kriterien für die PSP ist, untersuchten folglich *Chen et. al* (17) ausführlich die okulomotorischen Funktionen bei Patienten mit PSP, um Schlussfolgerungen über die Pathogenese der Erkrankung nachzuvollziehen. Die Untersuchung deutete darauf hin, dass bei den Patienten die Einschränkung der Okulomotorik und somit ihre Sturzgefährdung, am ehesten durch die Tau-Protein Ablagerung und die dadurch entstandene Degeneration des Mittelhirns (riMLF für vertikale Sakkaden; PPN für die Lokomotionsinitiation, INC für den linearen VOR, VEMP und die Retrocollis), des Kleinhirns (Fixationsbewegung und Bewegungsrhythmus) und des Frontallappens (Blickfolgebewegung) verursacht wird.

#### **4.2.3. Posturographie**

##### **a) Vergleich mit der Studie „*Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus*“ (22)**

Das vestibuläre System bei Patienten mit PSP ist in den Vor-Studien nicht nur anhand von VOR- und VEMP-Testung ermittelt worden, sondern auch durch posturographische Untersuchungen. In der Studie „*Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus*“ (22) versuchten *Zwergal et al.* die Pathophysiologie der häufigen Stürze bei Patienten mit PSP näher zu untersuchen. Die Sturzfrequenz und das Sturzrisiko hat man mit Hilfe eines Sturztagebuches, die die 16 Patienten während den 3 Monaten vor dem Studienbeginn geführt haben, erfasst. Am Studientag ist bei den PSP Patienten auch die *PSPRS* erhoben worden.

Um die posturale Instabilität technisch zu erfassen, sind die Patienten posturographisch untersucht worden. Neben der Standarduntersuchung mit offenen Augen, geradem Kopf und auf festen Boden, ist der sensorische Reiz moduliert worden, indem jeweils der visuelle (Augen zu), der vestibuläre (Kopfreklination) und der sensorische (Schaumstoff) Input verändert worden ist.

Die posturographischen Ergebnisse der 16 Patienten hat man dann mit den Resultaten eines altersgematchten Normalkollektivs ( $n = 16$ ) verglichen. Um Rückschlüsse auf die Ursachen der häufigen Stürze bei Patienten mit PSP ziehen zu können, hat man im Rahmen der Studie zusätzlich eine FDG-PET Bildgebung in Ruhe, sowie eine fMRI während der sich die Patienten vorgestellt haben liegen oder stehen zu müssen, durchgeführt.

In der Studie von *Zwergal et. al* zeigte sich eine Korrelation zwischen der mittels Sturzkalender erfassten Sturzfrequenz und den durch die *PSPRS* erhobenen Punktzahl. Die Sturzfrequenz korrelierte mit dem totalen *PSPRS* Score ( $r = 0,90$ ), sowie mit dem *PSPRS* bulbär ( $r = 0,89$ ), *PSPRS* okulomotorisch ( $r = 0,88$ ) und *PSPRS* der Gliedmaßenmotorik ( $r = 0,88$ ). Eine etwas niedrigere Korrelation zeigte sich zwischen dem *PSPRS* Unterscore für den Gang ( $r = 0,83$ ) und der Sturzfrequenz. Die Sturzfrequenz der Patienten korrelierte auch mit den posturographisch ermittelten TS Path Werten. Dabei zeigte sich mit der Erhöhung des Schwierigkeitsgrades der Modulation eine steigende Korrelation zu der Sturzfrequenz (Augen offen:  $r = 0,62$ , Augen zu:  $r = 0,67$ , Kopfextension:  $r = 0,84$ , Schaumstoff  $r = 0,87$ ).

Die SP Werte waren bei den Patienten stets größer als bei den gesunden Probanden für alle Untersuchungsbedingungen. Mit der Modulation des somatosensorischen Inputs registrierte man bei den Patienten erhöhte TS Werte (Augenschluss +36%, Kopfextension + 10%, Schaumstoff +151%), die stets größer als die Veränderung der TS Werte unter erschwertem Schwierigkeitsgrad bei den gesunden Probanden war (Augenschluss +33%, Kopfextension -5%, Schaumstoff +96%).

Außerdem waren die SP Werte bezüglich der y-Achse (anterior-posteriore Schwankung) größer als die laterale Körperschwankung (um die x-Achse) sowohl bei den Patienten (um 29% höher) als auch bei dem Normalkollektiv (+11%).

Die Studie von *Zwergal et. al* untersuchte somit die Haltungsstabilität bei 16 Patienten mit PSP (69,2±7,8 Jahre, Krankheitsdauer 4,3 Jahre±2,1 Jahre) mittels Posturographie und verglich diese mit einem altersgematchten Normalkollektiv bestehend aus 16 gesunden Probanden (67,3±8,0 Jahre). Da im Rahmen unserer Studie die gleichen posturographischen Bedingungen unter den gleichen technischen Gegebenheiten bei einer Gruppe von 17 Patienten mit PSP (72,7±5,13 Jahre, Krankheitsdauer 3,4±1,6 Jahre) und 16 alters- und geschlechtsadaptierten gesunden Probanden (71,7±6,3 Jahre) untersucht worden sind, haben wir uns einen Vergleich der beiden Studien erlaubt.

Sowohl ein Teil unseres Patientenkollektivs, als auch die PSP-Patienten der Studie von *Zwergal et. al*, dokumentierten ihre Stürze in einem Sturztagebuch.

Die Patienten der Vergleichsgruppe registrierten im Vergleich zu unseren Patientengruppe deutlich mehr Stürze in den letzten 3 Monaten vor der Untersuchung. Während die 16 Patienten von *Zwergal et al.* im Durchschnitt 11,8 Stürzen/Monat in ihrem Sturztagebuch aufgezeichnet haben, berichteten unsere 15 Patienten von nur 2,9 Stürze/Monat.

Auch zeigten die in der Vergleichsstudie untersuchten Patienten mit PSP einen höheren *PSPRS* Gesamtscore (45,4±13,2) im Vergleich zu unserem Patientenkollektiv (31,8±11,3). Unser Patientenkollektiv hat nur in der Subkategorie Okulomotorik eine leicht höhere *PSPRS* Punktzahl (8,9 vs. 8,1 Punkte) als die Patientengruppe der Vergleichsstudie erreicht.

Tabelle 18 gibt die Ergebnisse der *PSPRS* (Sub)Scores der beiden Studien im Vergleich wieder

**Tabelle 18**

	Stürze/ 4 Wochen	PSPRS total	PSPRS Geschichte	PSPRS Kognition	PSPRS Bulbär	PSPRS Okulo- motorik	PSPRS Extremi- täten- motorik	PSPRS Gang
Unsere Studie	2,9 (2,8)	31,8 (11,3)	7,3 (2,9)	4,1 (3,0)	1,7 (1,6)	8,9 (3,1)	3,6 (2,4)	6,3 (4,1)
Zwergal et. al Studie	11,8 (11,8)	45,4 (13,2)	8,5 (3,2)	7,3 (2,8)	3,0 (1,7)	8,1 (2,2)	5,9 (2,5)	12,4 (2,7)

Die häufigere Sturzfrequenz, sowie die höhere Punktzahl im *PSPRS* deuten darauf hin, dass sich die Patienten der Vergleichsstudie in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung als unser Patientenkollektiv befanden. Die Studie von *Zwergal et al.* zeigte eine signifikante Korrelation (Pearson) bezüglich der Sturzfrequenz von Patienten mit PSP und den Ergebnissen des *PSPRS* Score ( $r = 0,90$ ). Dieser Zusammenhang war jedoch in unserer Studie für das Gesamtkollektiv nicht reproduzierbar ( $r = 0,23$ ,  $p$ -Wert =  $0,429$ ). Dies kann darauf beruhen, dass unsere Patienten meistens durch Angehörige gepflegt worden sind, wodurch die eventuelle Stürze deutlich minimiert wurden. Beim Einsatz eines Cut-Off Wertes von 40 Punkten auf der *PSPRS* sind wir davon ausgegangen, dass die Patienten noch mobil sind und keine Unterstützung beim Gehen gebrauchen. Solche Patienten sind dann im Gegensatz zu bettlägerigen Patienten mit einem höheren *PSPRS* Score auch sturzgefährdet. Tatsächlich zeigte sich dann auch in unserer Studie eine signifikant positive Korrelation zwischen den Punktzahlen im *PSPRS* Fragebogen und der Sturzhäufigkeit. Diese Beobachtung kann als Zeichen dafür interpretiert werden, dass die posturale Instabilität ein dynamisches Maß ist, das im Krankheitsverlauf zunimmt und den Krankheitsverlauf erheblich beeinflusst.

Auch korrelierte die geringe Sturzfrequenz unserer Patienten nicht mit dem posturographisch gemessenen TS Wert. Die Vergleichsstudie zeigte unter allen posturographischen Untersuchungsbedingungen stets signifikante Korrelationen zwischen dem TS Wert und der Sturzfrequenz, die mit der Erhöhung des Schwierigkeitsgrades höher wurde. In unserer Studie zeigten sich keine signifikanten Korrelationen zwischen der Sturzfrequenz und den TS Werten. Die Korrelationskoeffizienten nach Pearson (aufgrund des Vergleiches mit der Studie von *Zwergal et al.*, die den Pearson Korrelationskoeffizient angewendet hat, berechnet) erhöhten sich mit Steigerung des Schwierigkeitsgrades der Untersuchungsbedingungen, blieben aber stets nicht signifikant (Augen offen  $r = 0,07$ , Augen zu  $r = 0,152$ ; Kopfreklination  $r = 0,232$ ). Bei der Korrelation der Sturzfrequenz mit dem TS Wert der posturographischen Messung auf Schaumstoff zeigte sich jedoch eine schwache negative Korrelation ( $r = -0,210$ ).

Die SP Werte der Patienten waren in der Studie von *Zwergal et al* stets größer als die der Vergleichsgruppe. Zwischen den SP Werten unseres Patientenkollektivs und den Normalpersonen zeigte sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied unter keiner der untersuchten Bedingungen.

Die Patienten der *Zwergal et al.* Studie schwankten bei der Erhöhung des Schwierigkeitsgrades, außer bei der Kopfreklination (+10% für Patienten vs. -5% für Proban-

den) mehr als die Kontrollprobanden. Diese Beobachtung traf jedoch nicht auf unsere Studie zu, wo die Kontrollen, außer unter Kopfreklination (+14,5% vs. -7,1%), mehr als die Patienten geschwankt haben.

Sowohl in der Vergleichsstudie, als auch in unserer Studie registrierte die Kontrollgruppe größere Schwankungen um die y-Achse als die lateralen Schwankungen um die x-Achse. Jedoch waren in unserer Studie die Schwankungen der Probanden bis auf die Untersuchung unter Kopfreklination höher als die der Patienten mit PSP.

Beide Studien zeigten, dass die Probanden mit rekliniertem Kopf weniger als unter der posturographischen Standardbedingung schwankten, während die Modulation des Inputs bei den Patienten immer höhere Schwankungen als die Untersuchung mit offenen Augen, geradem Kopf und auf festen Boden erbrachte.

Die Patienten unserer Studie erzielten ähnliche posturographische Ergebnisse wie die Patienten der Vergleichsstudie. Die Kontrollgruppe unserer Studie erzielte im Bezug auf die zu erwarteten altersadaptierten Normwerten jedoch eine schwache posturographische Leistung. Die TS Werte unserer Kontrollgruppen unterschieden sich signifikant von den TS Werten der Normalpersonen der Bezugsstudie (Einstichproben t-Test p-Werte < 0,001).

Wir haben folglich die posturographische Ergebnisse unseres Patientenkollektivs mit den TS Werten der Normalpersonen der Studie von *Zwergal et al.* verglichen. Dabei zeigten sich unter allen Bedingungen statistisch signifikante Ergebnisse (p-Werte < 0,002). Lediglich für die posturographische Untersuchungsbedingung *Augen offen/Kopf gerade/Schaumstoff* erzielten unsere Patienten bessere Ergebnisse als das Patientenkollektiv der Studie von *Zwergal et al.*

Mit steigendem Schwierigkeitsgrad der Untersuchungsbedingungen schwankten die Patienten mehr als unter der Standardbedingung. Jedoch stieg deren Schwankungsneigung prozentuell gesehen weniger an, als die Erhöhung der Haltungsinstabilität der Kontrollgruppe der Vergleichsstudie unter erschwerten posturographischen Bedingungen. Bei den Patienten mit PSP ist eine Erhöhung des TS Wertes beim Augenschluss um 7,1 % (vs.+33% Kontrollgruppe), bei Kopfreklination um +14,3 % (vs. -5% niedrigerer TS Wert) und bei der Schaumstoff-Posturographie um 42,9 % höher (vs +96%) registriert worden.

Die SP Werte in der anterior-posterioren Richtung (y-Achse) waren bei den Patienten, verglichen mit der Kontrollgruppe von *Zwergal et al.*, höher (49,2 % vs. 11% unter Standardbedingung) als die bezüglich der x-Achse (laterale Ausweischritte).

Schlussfolgernd, verglichen mit einem altersadaptierten Normalkollektiv wie in der Studie von *Zwergal et al.*, zeigten die Patienten mit PSP unserer Studie signifikant höhere TS Werte. Bei Steigerung des Schwierigkeitsgrades der posturographischen Untersuchung, schwankten die Patienten mehr als unter der Standardbedingung. Jedoch verglichen zu dem Normalkollektiv der Studie *Zwergal et al.* war die im Bezug auf die Standarduntersuchung erhöhte posturographisch gemessene Schwankung geringer als die Schwankungserhöhung des Normalkollektivs mit Steigerung des Schwierigkeitsgrades.



### **4.3. Interpretation der Ergebnisse**

Die ausführliche Untersuchung des vestibulären Systems im Rahmen unserer Studie lieferte keinen Hinweis auf eine periphere vestibuläre Funktionsstörung bei Patienten mit PSP. Die okulomotorischen Funktionen der Patienten mit PSP waren jedoch im Vergleich zu dem gesunden Normalkollektiv deutlich eingeschränkt.

#### **4.3.1. Vestibulär evozierte myogene Potentiale (VEMP)**

Die vertikale supranukleäre Blickparese gehört zu den obligaten Einschlusskriterien bei der klinischen Diagnose der PSP (5). Die PSP unterscheidet sich von den anderen Parkinson-Plus-Syndromen durch die besonders früh auftretende okulomotorische Auffälligkeiten. Diese Einschränkungen führen aber auch dazu, dass das okulomotorische System bei den Patienten technisch besonders schwierig zu untersuchen ist. Bei der Ableitung der oVEMP hat sich als Untersuchungsblickrichtung der maximale Blick nach oben etabliert. Diese führt zu einer maximalen Anspannung des Musculus obliquus inferior, sodass in dieser Blickposition die myogene Potentiale die größten Amplituden aufweisen. Leider sind bei den Patienten mit PSP genau diese vertikale Augenbewegungen schon früh im Krankheitsverlauf eingeschränkt, sodass die ideale Voraussetzungen für die Ableitungen der oVEMP nicht erfüllt werden können. Da für die Patienten mit PSP der Maximalblick nach oben teilweise nicht zu erreichen ist, ist ein Vergleich der oVEMP mit einer Kontrollgruppe die keine Auffälligkeiten in der Okulomotorik zeigt, schwierig.

Wie in andere Studien schon vorgeschrieben (27,30,50) unterliegen die Ergebnisse der VEMP einer erheblichen inter-individuellen Variabilität. Durch die anatomische Gegebenheiten bedingt, sind die VEMP Ergebnisse auch abhängig von extra-otolithären Faktoren, wie Anteile des Außen- oder Mittelohrs (cVEMP), Schädeldicke (oVEMP) oder von der muskulären Voraktivierung (cVEMP und oVEMP). Der nicht signifikante Unterschied zwischen dem Patienten- und dem Probandenkollektiv kann auch auf diese anatomische Variabilität zurückgeführt werden.

Die Otolithenorgane sind durch die Ableitung der cVEMP (Sakkulus) und der oVEMP (Utrikulus) untersucht worden.

Da bekannt ist, dass die Amplituden der VEMP im Alter abnehmen (51), haben wir die VEMP Amplituden der Patienten mit den Ergebnissen eines auf Alter adaptierten Normalkollektivs verglichen. Obwohl vorherige Studien eine Abnahme der cVEMP Amplituden bei Patienten mit PSP (16) oder eine reduzierte EMG Aktivierung des Musculus SCM bei der Simulation des freien Falls (47) nachgewiesen haben, zeigte unsere Studie keinen signifikanten Unterschied zwischen den cVEMP der Patienten mit PSP und denen der alters- und geschlechtsadaptierten Kontrollgruppe. Die Ergebnisse unserer Patienten sind hierbei jedoch mit den Ergebnissen der vorherigen cVEMP Studie bei Patienten mit PSP (16) vergleichbar. Vergleiche mit anderen Studien, die die oVEMP bei Patienten mit PSP untersucht haben, existieren nicht. Die Kontrollprobanden unserer Studie haben jedoch im Rahmen der VEMP Untersuchungen Ergebnisse erzielt, die deutlich von den erwarteten Normwerten abweichen. Dadurch sind eindeutige Aussagen bezüglich der Untersuchung der VEMP bei Patienten mit PSP im Vergleich zu einem gesunden altersadaptierten Normalkollektiv im Rahmen dieser Arbeit leider nicht möglich.

Die Tatsache, dass die VEMP Amplituden zwischen den beiden Gruppen nicht signifikant unterschiedlich waren, kann auf der Tatsache beruhen, dass bei Patienten mit PSP zentrale Mechanismen eingreifen, die die VEMP Amplitude wieder normalisieren. Diese Erkenntnis ist für oVEMP vorher postuliert worden, wenn z.B. bei BPPV nach

Liberationsmanöver die oVEMP Amplitude kurzfristig steigt, nach einem Monat jedoch wieder mit den Werten vor der Therapie vergleichbar ist (29). Da die PSP-Erkrankung chronisch verläuft und sich die Symptome der Patienten progressiv verschlechtern, kann es folglich dazu kommen, dass zentrale Kompensationsmechanismen, die die VEMP Verschaltung bei Patienten mit PSP aufrechterhalten, eingreifen.

Der nicht signifikante Unterschied zwischen den Patienten und den gesunden Probanden im Rahmen der VEMP Untersuchungen kann jedoch auch ein Hinweis darauf sein, dass die periphere vestibuläre Funktion im Rahmen der Erkrankung an PSP nicht direkt von der neuronalen Degeneration betroffen ist, sondern, dass die Ursache der posturalen Instabilität bei Patienten mit PSP eher zentral lokalisiert ist und unabhängig von den VEMP- Reflexschleifen abläuft.

#### **4.3.2. Okulomotorik**

Das okulomotorische System hat die Aufgabe einen normalen Sehvorgang und eine konstante Raumwahrnehmung durch die Stabilisierung der wahrgenommenen Bilder auf der Netzhaut zu ermöglichen. Dazu werden extrafoveale retinale Bilder binokular auf dem Ort des schärfsten Sehens (*Foveola*) zentriert und dort fixiert. Außerdem werden retinale Bildverschiebungen bei Eigenbewegungen oder bei Bewegungen der Umwelt sofort ausgeglichen. Diese Aufgaben werden durch einzelne Augenbewegungen oder durch die Zusammenarbeit anatomisch voneinander unterschiedlichen okulomotorischen Bewegungssystemen erfüllt.

Besonders die Einschränkung der willkürlichen Augenbewegungen bei den Patienten mit PSP hat uns erhebliche Schwierigkeiten bei der Durchführung der Kalibration für die okulomotorische Untersuchung vorbereitet (17). Da die Patienten die vom Untersucher genannten und für die Kalibration notwendigen Fixationspunkte nicht auf der Netzhaut am Ort des schärfsten Sehens (*Foveola*) zentrieren können, war in vielen Fällen eine korrekte Kalibration der Geräte für die okulomotorische Untersuchung schwierig.

Bei der Mehrheit der Patienten ist die Durchführung der vertikalen Sakkaden schon bei der Diagnosestellung eingeschränkt. Somit können willkürlich vornehmlich nur noch horizontale Sakkaden oder sogar überhaupt keine Sakkaden mehr durchgeführt werden. Bei der Aufforderung zur Durchführung von vertikalen und horizontalen Sakkaden für die Kalibration der okulomotorischen Messgeräten kann es deswegen zu systematischen Störfaktoren kommen, die mit den tatsächlichen Messergebnissen interagieren. Deswegen müssten wir eigentlich im Rahmen der Kalibrierung der Messgeräte bei PSP Patienten auf andere Augenbewegungen ausweichen, die im Rahmen der PSP erst im späteren Krankheitsverlauf betroffen sind (z.B. Blickfolgebewegungen statt Sakkaden).

##### **4.3.2.1. Sakkaden**

Im Rahmen der okulomotorischen Untersuchung unterschieden sich die Patienten mit PSP signifikant von der Gruppe der gesunden Probanden in der Amplitude und in der Geschwindigkeit der vertikalen und horizontalen Sakkaden. Sowohl die vertikale, als auch die horizontale Sakkaden waren nicht nur langsamer, sondern auch hypometrisch im Vergleich zum Normalkollektiv. Die Verlangsamung der vertikalen und horizontalen Sakkaden ist ein Kennzeichen der PSP und unterscheidet diese Erkrankung von anderen Parkinson-Syndromen (48). Auffälligkeiten in der Durchführung von vertikalen

Sakkaden treten besonders früh im Verlauf der Erkrankung auf und sind ein obligates Kriterium für die Diagnosestellung der PSP (5).

Die eingeschränkte Durchführung der vertikalen Sakkaden im Vergleich zu den gesunden Probanden ist auf eine Neurodegeneration des dorsalen Mittelhirns, besonders des riMLF und des INC zurückzuführen (44).

Die exzitatorischen Neuronen für die Auslösung von horizontalen Sakkaden sind in der PPRF lokalisiert (45).

Schon bei der Erstbeschreibung der PSP im Jahr 1964 haben *Steele et al.* (1) die klinischen Symptome der Erkrankung auf zentrale neuronale Degenerationen in diesen Hirnregionen zurückgeführt, ohne eine Mitbeteiligung der peripheren Funktionen zu postulieren.

Die Unfähigkeit der willkürlichen Steuerung der okulomotorischen Funktionen führen zu einer starken Einschränkung der Patienten im Alltag, was durch die häufige Stürze bei Patienten mit PSP zum Ausdruck kommt.

#### **4.3.2.2. Blickhaltefunktion**

Die Blickhaltefunktion der Patienten war unauffällig.

Im Rahmen der Untersuchung der Blickhaltefunktion sind bei 3 Patienten mit PSP SWJ erkannt worden. SWJ können bei gesunden Personen, im Alter, im Rahmen von zerebellären Syndromen, bei Hemisphären-Syndromen oder bei PSP Patienten auftreten (48). In der Gruppe der gesunden Kontrollprobanden sind keine sakkadische Intrusionen wie SWJ registriert worden. Da bei Patienten mit PSP besonders in der vertikalen Ebene die schnelle Phase des Nystagmus eingeschränkt ist, wird diese dann in Kombination mit horizontalen SWJ (52) gemacht. Deswegen kann man in den 3 beobachteten SWJ Fällen auf eine eventuelle gestörte Blickhaltefunktion derjenigen Patienten zurückschließen. Da die Blickhaltefunktion eingeschränkt ist, kann diese durch SWJ, als Anpassung und zur Unterstützung der eingeschränkt durchführbaren vertikalen Sakkaden, aufrecht erhalten werden (52).

Bekannter Weise sind bei Patienten mit PSP die neuronalen Verbindungen zwischen den Colliculi superiores und der mesencephalischen Formatio reticularis von der Neurodegeneration mitbetroffen (1). Dieser neuronale Verlust führt dazu, dass die Bestimmung der sakkadischen Trajektorie nicht mehr reibungslos funktionieren kann, was zur Generierung von SWJ im Rahmen der PSP-Erkrankung führt (53).

#### **4.3.2.3. Blickfolgebewegung**

Eine glatte Blickfolgebewegung wird durch einen *gain* von 1,0 charakterisiert. Blickfolgebewegungen sind bei Patienten mit PSP bis ins Endstadium der Erkrankung noch auslösbar. Jedoch verglichen mit anderen Parkinson-Syndromen, weisen Patienten mit PSP die niedrigsten *gain*-Werte auf (48). Weil vertikale Sakkaden früh im Verlauf der Erkrankung ausfallen, haben wir erwartet, dass die vertikale Blickfolgebewegung bei Patienten mit PSP zuerst auffällig wird und die horizontale dann erst im späteren Verlauf der Erkrankung.

Jedoch war in unserer Studie die Geschwindigkeit der Ausführung horizontalen Blickfolgebewegungen im Vergleich zu den gesunden Probanden eingeschränkt. Eine andere Studie (48) zeigte erhöhte Beschleunigungen der vertikalen Blickfolgebewegungen bei Patienten mit PSP im Vergleich zu der horizontalen Folgebewegungen, bei jedoch kleineren vertikalen als horizontalen *gains*. Unsere Patienten zeigten jedoch bei der ho-

horizontalen Blickfolgetestung minimal niedrigere *gains* als bei der Prüfung der Blickfolgebewegung in der vertikalen Ebene. Eine Erklärung dafür können Anpassungsvorgänge bei Patienten mit PSP sein.

Durch biomechanische Veränderungen in der orbitalen Faszie (54) sind Augenbewegungen im Alter in der vertikalen Ebene, besonders nach oben, nur noch in einem begrenzten Umfang möglich (55), was auch den im Vergleich zum horizontalen *gain*, niedrigeren vertikalen *gain* der Kontrollprobanden erklärt.

Folglich ist die Testung der Blickfolgebewegung bei Patienten mit PSP schwierig, aber noch möglich. Solange das zu verfolgende Target groß genug ist, sodass mindestens ein Teil davon die foveoläre Region einnimmt, können Patienten mit PSP Blickfolgebewegungen ausführen. Diese werden durch den okzipital-temporalen Cortex gesteuert werden, der von den Tau-Protein Ablagerungen bei Patienten mit PSP meistens ausgespart bleibt (6).

Die Verschaltung der Blickfolgebewegungen erfolgt dann von den kortikalen visuellen Zentren über pontine Zentren, die bei PSP jedoch betroffen sind (56). Dies führt dann zu niedrigeren *gains*, geringeren Geschwindigkeiten und größeren Latenzen (48) der Blickfolgebewegungen bei Patienten mit PSP. Für die Beibehaltung der Blickfolgebewegung spielt auch die Antizipation der Position des sich bewegenden Zieles eine wichtige Rolle. Diese wird wahrscheinlich durch das frontale Augenfeld gesteuert (57) und ist im Rahmen der PSP auch von der Neurodegeneration betroffen (58).

#### **4.3.2.4. Optokinetischer Nystagmus (OKN)**

Die optokinetischen Antworten der Patienten waren im Vergleich zu den Normalprobanden sowohl in der vertikalen, als auch in der horizontalen Richtung, signifikant eingeschränkt. Da der OKN ein Zusammenspiel aus langsamen Blickfolgebewegungen und schnellen Sakkaden ist, sind die Einschränkungen bei der Überprüfung des OKN bei Patienten mit PSP leicht zu erklären.

Bei Patienten die nicht kooperieren oder die willkürlich keine vertikale Blickverschiebung mehr durchführen können, stellt die Überprüfung des OKN eine sinnvolle Lösung dar um die vertikalen Augenbewegungen zu testen. Da Patienten mit PSP schon im frühen Krankheitsverlauf nur hypometrische und langsame vertikale Sakkaden durchführen können, war die Ableitung des OKN im Rahmen des Patientenkollektivs schwierig, jedoch in den meisten Fällen noch möglich. Bei 4 von 15 PSP Patienten war ein vertikaler OKN nicht induzierbar. Wie von *Garbutt et al.* (52) beschrieben ist die durch eine optokinetische Stimulation induzierte schnelle Phase des Nystagmus klein, langsam und oft schräg (näher zur Horizontalen) gerichtet. Diese Richtung kommt durch die Kopplung der vertikalen Sakkaden mit der Ausführung von horizontalen SWJ bei Patienten mit PSP (52) zustande.

Die Tatsache, dass die vertikale Sakkaden vor den horizontalen Sakkaden bei Patienten mit PSP eingeschränkt sind, erklärt warum im Rahmen unserer Studie der vertikale OKN schwieriger auslösbar war und niedrige Werte als der horizontale OKN geliefert hat.

### 4.3.3. Posturographie

In der posturographischen Untersuchung zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen dem Kollektiv der Patienten mit PSP und den gesunden Probanden.

Obwohl die Ergebnisse unserer Patienten vergleichbar zu den bisher publizierten Studien waren (22), hat unser Probandenkollektiv deutlich schlechtere Untersuchungsergebnisse als die für das Alter zu erwartende posturographische Normalwerte erzielt.

Der Total Sway war unter keiner der getesteten Bedingungen signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Auffällig war jedoch, dass die Patienten mit PSP einen signifikant höheren totalen RMS Wert als die Normalpersonen registriert haben. Der RMS-Wert ist ein Maß für die Standunruhe und kann auch unabhängig von dem TS Wert zu einer erhöhten Fallneigung als Hinweis auf eine vestibulo-spinale Funktionsstörung sein. Der signifikante Unterschied in den RMS Werten der beiden Gruppen kann also folglich die erhöhte Standunsicherheit der Patienten mit PSP abbilden.

Da vorherige Studien (14,59,60) eine deutliche posturale Instabilität und häufige Stürze nach hinten bei Patienten mit PSP postuliert haben, haben wir im Rahmen unserer Studie erwartet, dass sich die Sway Path- und die RMS- Werte der Patienten um die y-Achse (anterior-posterior) signifikant von den Ergebnissen der gesunden Probanden unterscheiden. Jedoch zeigten sich unter allen Untersuchungsbedingungen signifikante Unterschiede zwischen den beiden Gruppen nur im Falle der RMS Werten um die y-Achse, nicht aber im Falle der TS Werten.

Die Mehrheit der Patienten, die an der Studie teilgenommen haben, waren außerdem aufmerksam durch Angehörige gepflegt, die sie auch am Tag der Untersuchung im DSGZ begleitet haben. Nur 5 Patienten (3 Patienten waren am Tag der Untersuchung stationär aufgenommen und 2 Patienten kamen ambulant speziell für die Studienteilnahme) waren am Tag der Untersuchungen im DSGZ unbegleitet. 12 der 17 Patienten, die in der Studie eingeschlossen worden sind, kamen in Begleitung. In diesen Fällen sind alle Untersuchungen somit in Anwesenheit der Angehörigen durchgeführt worden. Bei der posturographischen Untersuchung standen die Begleitpersonen gleich in der Nähe des Patienten und waren bereit, der Untersuchungsperson im Falle einer Fallneigung Hilfe zu leisten und diese zu halten, um einen eventuellen Sturz vorzubeugen. Die Tatsache, dass sich die Patienten während der unter Aufsicht durchgeführten Untersuchung sicher gefühlt haben, kann die übermäßig guten Ergebnisse der Patienten bei der posturographischen Untersuchungen erklären, sowie die vergleichsweise schlechte Ergebnisse der Kontrollgruppe, die mehrheitlich aus den Begleitpersonen der Patienten zusammengesetzt war und bei denen kein Beistand während der Untersuchung sichergestellt worden ist (außer dem Studienprotokollant befand sich niemand im Untersuchungsraum zur eventuellen Hilfeleistung). Außerdem wussten die Kontrollprobanden nicht was sie während der posturographischen Untersuchung erwartet. Die Kontrollgruppe ist am Untersuchungstag zum ersten Mal mit der Posturographieplattform konfrontiert worden, während die Patienten mehrmals in der Vergangenheit posturographische Untersuchungen durchgeführt haben. Diese Voruntersuchungen können einen Trainingseffekt bei den Patienten gehabt haben. Dieser Lerneffekt kann somit die guten posturographischen Ergebnisse der Patienten im Vergleich zu der schlechten Leistung der Kontrollprobanden erklären.

Ein anderer Grund, welcher die schlechten Ergebnisse der Kontrollgruppe erklären könnte, ist die Tatsache, dass bei den Probanden, die sich alle schon im fortgeschrittenen Alter befanden, keine orthopädische Anamnese bezüglich eventuellen Frakturen

oder Gelenkersätze erhoben worden ist. Das einzige Ausschlusskriterium für die Probanden war eine positive Anamnese für neurologische Erkrankung oder eine Schwindelsymptomatik. Die Körperschwankungen und Unsicherheit der Probanden bei der posturographischen Untersuchung kann somit auch auf in der Vergangenheit zurückliegende orthopädischen Beschwerden oder Eingriffe zurückgeführt werden.

Die Tatsache, dass sich die posturographische Ergebnisse der Patienten nicht signifikant von denen der Kontrollpersonen unterscheiden, kann einerseits auf den schlechten Ergebnissen der Kontrollpersonen beruhen, andererseits könnten diese ein Hinweis dafür sein, dass sich die bei den Patienten mit PSP häufig beobachtete posturale Instabilität nicht durch die statische Posturographie erfassen lässt.

Die Sturzneigung der Patienten im Alltag beruht auf einem Zusammenspiel von Einschränkungen in unterschiedlichen Funktionen wie z.B. Augenbewegungsstörungen oder die axiale Rigidität. Diese Funktionsstörungen lassen sich jedoch auf der Posturographieplattform nicht abbilden, spielen aber im Alltag eine entscheidende Rolle und führen bei den Patienten dann zur Unsicherheit in der Bewegung, welche die häufige Sturzneigung bei Patienten mit PSP mitverursacht.

Es ist schon untersucht worden, dass Patienten mit PSP in Ruhe einen reduzierten Glukosemetabolismus im präfrontalen Cortex und in den Lokomotionszentren des Mittelhirns (Ncl. subthalamicus, Ncl. pedunculo pontinus) zeigen (61). Im Gegensatz dazu besteht bei Patienten mit PSP in Ruhe ein Glukose-Hypermetabolismus im Gyrus präcentralis und in der superioren Vermis. Diese Überaktivität des direkten Lokomotionsnetzwerkes (vom Motorkortex direkt zum Rückenmark, mit zerebellären Kontrolle) kann als ein Kompensationsmechanismus für die Funktionseinschränkungen aufgrund der Neurodegeneration der Hirnarealen (präfrontaler Cortex, Thalamus, Ncl. Subthalamicus, Ncl. pedunculo pontinus/Ncl. cuneiforme Komplex) dienen. Somit wird der neuronale Verlust in den Schaltstellen des indirekten Lokomotionsnetzwerkes, die zuständig für die Modulation (Initiierung der Bewegung, Richtungswechsel, Schrittlängenkontrolle, Geschwindigkeitsanpassung) des Ganges sind, bei Patienten mit PSP kompensiert. Diese vorbeschriebene Überaktivität des direkten Weges kann eine Erklärung für die guten posturographischen Ergebnisse der Patienten sein. In Lokomotion haben *Zwergal et. La Fougère* (61) eine reduzierte Aktivierung des präfrontalen Kortex, des Thalamus, des Ncl. subthalamicus und des Ncl. pedunculo pontinus/Ncl. cuneiforme Komplexes, zu einem relativen Glukosehypermetabolismus im Gyrus präcentralis und im cerebellären Vermis beobachtet. Diese Beeinträchtigung des indirekten Weges in Lokomotion wird experimentell am besten durch die posturographische Untersuchung auf Schaumstoff dargestellt. Dabei müssen modulierende Signale einwirken um das Gleichgewicht der Patienten zu ermöglichen und einen eventuellen Fall zu verhindern. Dies geschieht physiologisch durch die Aktivierung des indirekten Weges, der jedoch bei Patienten mit PSP durch die Neurodegeneration beeinträchtigt ist. Diese Beobachtung kann damit die stärkere Einschränkung der Patienten im Vergleich zu den gesunden Probanden bei der posturographischen Untersuchung auf Schaumstoff erklären.

Während den statischen posturographischen Untersuchungsbedingungen (Augen offen, Augen zu, Kopfreklination) ermöglicht die erhöhte axiale Rigidität noch einen sicheren Stand, trotz der Ausschaltung des visuellen (Augen zu) oder bei Modulation des vestibulären (Kopfreklination) Inputs. Unter dynamischen Bedingungen, wie im Rahmen der Untersuchung auf Schaumstoff, verliert jedoch die Steifigkeit der Patienten mit PSP ihre stabilisierende Wirkung. Schnelle posturale Korrekturbewegungen und Ausfall-

schritte werden durch die erhöhte axiale Rigidität dann behindert, was zu Sturzneigung führt. Für die Lokomotion ist die Anpassung der Augenbewegungen an den Körperbewegungen entscheidend und nicht die eigentliche Sehfähigkeit, die durch das Zubinden der Augen im Rahmen der posturographischen Untersuchung ausgeschaltet wird. Diese Koordination der Augen zu den Rumpfbewegungen ist aufgrund der eingeschränkten Sakkadendurchführung bei Patienten mit PSP nicht mehr möglich, was zu einer erheblichen Einschränkung deren Bewegungsabläufen führt. Es ist schon vorher beschrieben worden, dass der vertikale anguläre VOR bei Patienten mit PSP uneingeschränkt durchführbar ist (16). Auch im Rahmen unserer Studie zeigten sich keine Funktionsstörung des horizontalen Bogengangs und dessen weitere Verschaltungen bei der Testung des HIT und bei der kalorischen Testung. Durch die Modulation des vestibulären Inputs unter Kopfreklination auf der Posturographieplattform ist folglich keine stärkere Schwankung der Patienten zu erwarten. Auf Schaumstoff wird jedoch der propriozeptive Input variiert, was zur Ausschaltung der stabilisierenden Wirkung der axialen Rigidität der Patienten führt. Dadurch bildet die posturographische Untersuchung auf Schaumstoff genau die Prozesse ab, die auch im Rahmen der normalen Lokomotion bei jedem einzelnen Gehschritt passieren. Bei 30% der Patienten war die posturographische Untersuchung auf Schaumstoff aufgrund der erhöhten Fallneigung nicht möglich. Schlussfolgernd, bis auf die posturographische Untersuchung auf Schaumstoff, bildet die Untersuchung auf der Posturographieplattform nicht exakt die dynamischen Prozesse, die sich während der eigentlichen Lokomotion ereignen, ab. Aufgrund der Körperstabilisierung durch die ausgeprägte axiale Rigidität bei Patienten mit PSP werden gute posturographische Ergebnisse erzielt, die eine ausgeprägte posturale Instabilität im Alltag kaschieren können.

#### **4.3.4. Der vestibulo-okuläre Reflex und die kalorische Testung**

Die zwei Untersuchungsmethoden – HIT und die kalorische Testung – eignen sich zur klinischen Überprüfung der Funktion des peripheren Vestibularorgans.

Im Rahmen der beiden Untersuchungen werden jeweils die horizontalen Bogengänge aktiviert und dadurch ihre Funktion überprüft.

Durch schnelle Kopfdrehungen nach links, sowie nach rechts, überprüft der HIT die Funktion des ipsilateralen horizontalen Bogengangs der jeweiligen Seite im höherem Frequenzbereich ( $> 1\text{ Hz}$ ).

Bei der kalorischen Prüfung wird ebenfalls der horizontale Bogengang, jedoch in einem niedrigeren (ca.  $0,003\text{ Hz}$ ) Frequenzbereich, getestet (35). Da bei unseren Patienten mit PSP die beiden Untersuchungen unauffällig waren, konnten wir eine Funktionseinschränkung der horizontalen Bogengänge ausschließen.

Der Reflexbogen des VOR umfasst 3 Neuronen und verläuft nicht über supranukleäre Zentren. Bei Drehung des Kopfes wird der horizontale Bogengang aktiviert. Es erfolgt dann die Verschaltung über die Bogengangafferenzen auf die postganglionären Fasern des Nervus vestibulocochlearis im Ganglion vestibulare (1. Neuron). Diese projizieren auf die Ncll. vestibulares (2. Neuron), in denen eine Umschaltung auf Projektionsfasern zum kontralateralen Abduzenskern erfolgt. Die dort endenden Fasern werden auf den ipsilateralen Nervus abducens und via Fasciculus longitudinalis medialis auf den kontralateralen Nucleus nervi oculomotorii umgeschaltet (3. Neuron). Demgemäß erfolgt eine Abduktion des der Drehrichtung abgewandten Auges bei gleichzeitiger Adduktion des in Drehrichtung gelegenen Auges.

Da der VOR nicht über supranukleäre Zentren verschaltet wird, bleibt der HIT bei Patienten mit einer supranukleärer Störung, wie der PSP, unauffällig.

Auch die Tatsache, dass Patienten mit PSP nicht über Oszillopsien während der Lokomotion klagen, deutet darauf hin, dass die Funktion der Bogengänge erhalten geblieben ist.

Es ist gezeigt worden, dass trotz der gestörten horizontalen Blickfolgebewegung, bei Patienten mit PSP der VOR regelrecht auslösbar bleibt (42). Da bei der Durchführung von horizontalen Sakkaden andere Hirnareale als bei der Verschaltung des HITs aktiviert werden, ist diese Beobachtung plausibel, obwohl bei Patienten mit PSP durch die zunehmende Einschränkung der Durchführung horizontaler Sakkaden im Krankheitsverlauf schnelle horizontale Augenbewegungen wie beim HIT auf ersten Blick unmöglich erscheinen.

Tatsächlich sind bei 2 der 3 Patienten, die auffälligen Ergebnisse im Kopfimpulstest hatten, auch verlangsamte Sakkaden (119 und 190 °/s) registriert worden. Bei einem einzigen Patient ist ein auffälliges *gain* mit normaler Sakkadengeschwindigkeit gemessen worden, was als Bewegungsartefakt interpretiert werden kann.

Folglich, war der VOR, wie in anderen Studien vorbeschrieben (16,17,48), auch bei unseren Patienten mit PSP normal auslösbar und unauffällig.

Auch die kalorische Testung überprüft die Funktion des ipsilateralen horizontalen Bogengangs. Nach *Jongkees vestibular paresis formula* gilt eine Seitendifferenz >25% als pathologisch. Wegen der hohen Varianz der Befunde Gesunder ist die Definition der Normgrenze aber problematisch. Alternativ käme daher die Darstellung des Seitenquotienten mit Angabe von Perzentilenbereichen in Frage (39). Unter diesen Umständen kann man bei Seitendifferenzen von < 25% nicht unbedingt von einem normalen Ergebnis der kalorischen Testung ausgehen.

Außerdem haben wir im Rahmen unserer Studie nicht nur die AR, sondern auch die SPV (ab < 5° /s pathologisch (38)) der kalorischen Testung in Betracht gezogen. Dadurch konnten wir sowohl eine Seitendifferenz zwischen dem linken und dem rechten Bogenang, als auch eine eventuelle vorbestehende bilaterale periphere Vestibulopathie ausschließen.

Unter Anwendung des Grenzwertes von > 25% Seitendifferenz blieb die kalorische Testung bei den Patienten mit PSP ohne pathologischen Befund. Im Zusammenspiel mit dem unauffälligen VOR konnten wir dadurch eine Funktionsstörung der horizontalen Bogengängen bei Patienten mit PSP ausschließen.

#### **4.3.5. Subjektive visuelle Vertikale (SVV)**

Die subjektive visuelle Vertikale (SVV) ist der sensitivste Test für eine akute einseitige periphere oder zentrale vestibuläre Läsion (39).

Die SVV hängt entscheidend von den Otolithenorganen ab. Im Rahmen unserer Studie haben wir die SVV mit Hilfe des Eimervertikalentests (37) bestimmt. Eine einseitige Schädigung entlang der gravizeptiven Bahnen, die von den Otolithenorganen über den Hirnstamm zu thalamischen und multisensorisch vestibulär-kortikalen Arealen reichen (62), führt zu einer Abweichung der SVV.

Die Testung der subjektiven visuellen Vertikalen war bei 5 der 16 getesteten Patienten auffällig. Interessanterweise hatte nur ein Patient dessen subjektiven Vertikale 5° nach links abwich, auch auffällige cVEMP AR von 36 %. Die restlichen Abweichungen der SVV zeigten keine Auffälligkeiten in den VEMP Ergebnissen. Dies deutet darauf hin, dass die Abweichung der SVV nicht auf eine Störung in den Otolithenorganen oder im Hirn-



stamm beruht (gemeinsame Verschaltung der VEMP und der SVV), sondern eher in eine Funktionseinschränkung der nachgeschalteten Zentren, wie Thalamus oder der sensorische Kortex zurückzuführen ist.

Eine Störung der SVV ist in vorherigen Studien bei Patienten mit thalamischen Infarkten (63,64) beschrieben worden und kann eine Erklärung für die häufige Sturzneigung von Patienten mit PSP, besonders nach hinten, sein. Die auch von *Zwergal et al* (22) postulierte thalamische neuronale Degeneration kann somit die Sturzneigung von Patienten mit PSP unabhängig von einer peripher vestibulären Störung erklären.

Die Testung der subjektiven visuellen Vertikalen mittels Eimervertikalentest eignet sich besonders zur Diagnose akuter Störungen (*H. Schaaf et. al, HNO 2013* (65)). Bei der PSP handelt sich jedoch um eine degenerative Erkrankung die progredient verläuft. Deswegen ist die Bestimmung der SVV eher ungeeignet für die Diagnose einer utrikulären Dysfunktion bei Patienten mit PSP.

Außerdem setzt der Eimervertikalentest ein Testverständnis und die nötige aktive Mitarbeit der Patienten voraus. Diese Testung kann folglich durch kognitive Einschränkungen, die teilweise bei Patienten mit PSP vorkommen, anfällig sein.

Erklärungen für die 5/16 pathologische Ergebnisse der Patienten bei der Bestimmung der SVV können folglich eine Neurodegeneration im Rahmen der PSP-Erkrankung, eine akute Verschlechterung der vestibulären Funktionen der Patienten mit PSP oder eine unzureichende Mitarbeit der Untersuchungspersonen sein.

#### **4.3.6. Klinische Scores**

Auch spiegelten sich die in den erhobenen klinischen Scores angedeuteten Einschränkungen der Patienten nicht in den Ergebnissen ihrer technischen Untersuchungen wieder.

Die durch die Erhebung der *PSPRS* (Anhang 5.1) ermittelte subjektive Einschränkung der Patienten im Alltag durch die Erkrankung, korrelierte nicht mit den Ergebnissen der okulomotorischen und der vestibulären Untersuchungen.

Mit Hilfe der *PSPRS* kann man sowohl das Krankheitsstadium, als auch die Krankheitsprogression bei Patienten mit PSP einschätzen. Außerdem ermöglicht die Skala durch die Unterteilung der Fragen in mehrere Subkategorien (A-F), Rückschlüsse auf eine eventuelle Unterform (atypische PSP) der Erkrankung zu ziehen.

Die Tatsache, dass unsere Patienten mit PSP die schlechtesten Ergebnisse auf der okulomotorischen Subskala erzielt haben, deutet darauf hin, dass unsere Patientengruppe mehrheitlich aus dem typischen PSP-Richardson Syndrom (PSP-RS) zusammengesetzt war. Auch die Beobachtung, dass nach Sehstörungen unsere Patienten am meisten im Alltag durch den unsicheren Gang beeinträchtigt waren, kann darauf hinweisen, dass sich bei denjenigen Patienten eventuell um PSP- P (Extremitäten- Rigidität ausgeprägter als die axiale) oder um PSP-PAGF (pure akinesia with gait freezing) Fälle handeln könnte (6).

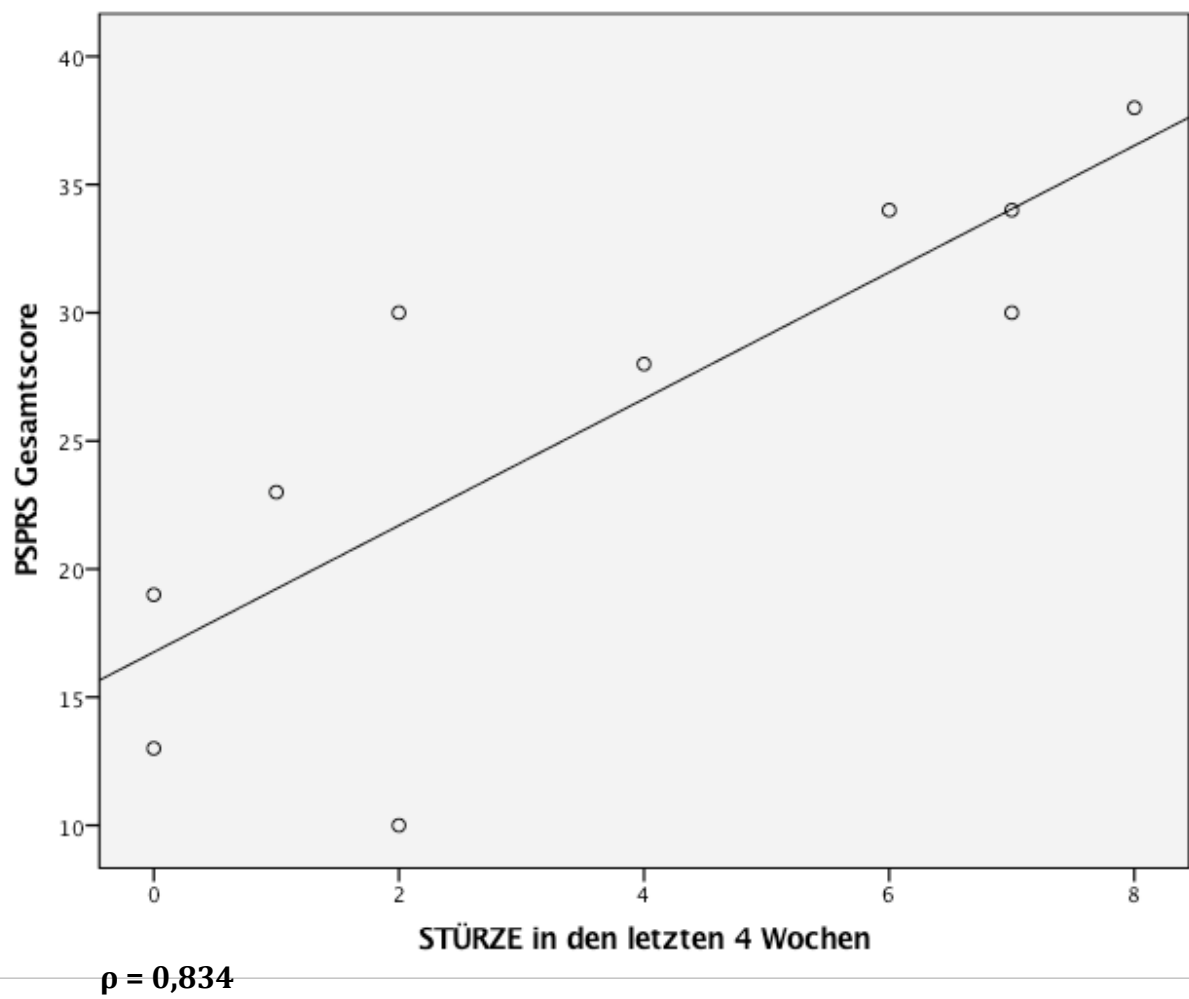
Der *DHI* und die *FES-I* sind Fragebögen zu Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen bzw. zu der Angst vor Stürzen und sind nicht spezifisch für Patienten mit PSP erfasst worden. Die Fragen dieser Scores setzen eine gewisse Mobilität und eine Teilhabe der Befragten am sozialen Leben voraus. Dies ist bei Patienten mit PSP leider nur noch schwer möglich und deswegen ist es schwierig durch die Erarbeitung dieser Fragebögen auf eine alltagsrelevante Schwindelsymptomatik oder Sturzangst der Patienten zurückzuschließen.

Die Ergebnisse der beiden klinischen Scores haben gezeigt, dass der Schwindel (*DHI*) und die Sturzanxiety (*FES-I*) den Alltag der Patienten mit PSP deutlich beeinträchtigen. Die okulomotorische Funktionsstörung ist eine der Hauptursachen für die erhebliche Einschränkung der Lebensqualität bei Patienten mit PSP. Diese führt einerseits zu einer Beeinträchtigung der Lokomotion, aber andererseits durch die fehlende Koordination zwischen den Augen- und den Rumpfbewegungen auch zur Schwindelsymptomatik. Diese belastet die Patienten in ihrem Alltag, was sich auch in der signifikant negativen Korrelation der DHI Ergebnisse mit den Werten der horizontalen Sakkaden ( $\rho = -0,601$ ,  $p\text{-Wert} = 0,014$ ) widerspiegelt; je stärker die okulomotorische Beeinträchtigung der Patienten ist, desto stärker sind die Betroffenen durch den Schwindel im Alltag eingeschränkt. Der DHI Score korrelierte jedoch nicht mit der Durchführung der vertikalen Sakkaden. Diese Beobachtung lässt sich dadurch erklären, dass vertikale Sakkaden bei Patienten mit PSP schon im frühen Krankheitsverlauf nicht mehr ausgeführt werden können. Die Patienten entwickeln dann Strategien um diese Einschränkung zu überwinden, so dass sie z.B. ebene, flache und breitere Wege aussuchen. Zentrale Mechanismen werden dann eingeschaltet, um den Ausfall der vertikalen Sakkaden zu kompensieren, sodass die Mehrheit der Patienten die vorhandene okulomotorische Einschränkung überhaupt nicht wahrnimmt. Fallen dann im Verlauf der Erkrankung auch die horizontalen Sakkaden weg, die die eigentliche Bewegung der Patienten im Raum möglich machen, kommt es dann zur Schwindelsymptomatik.

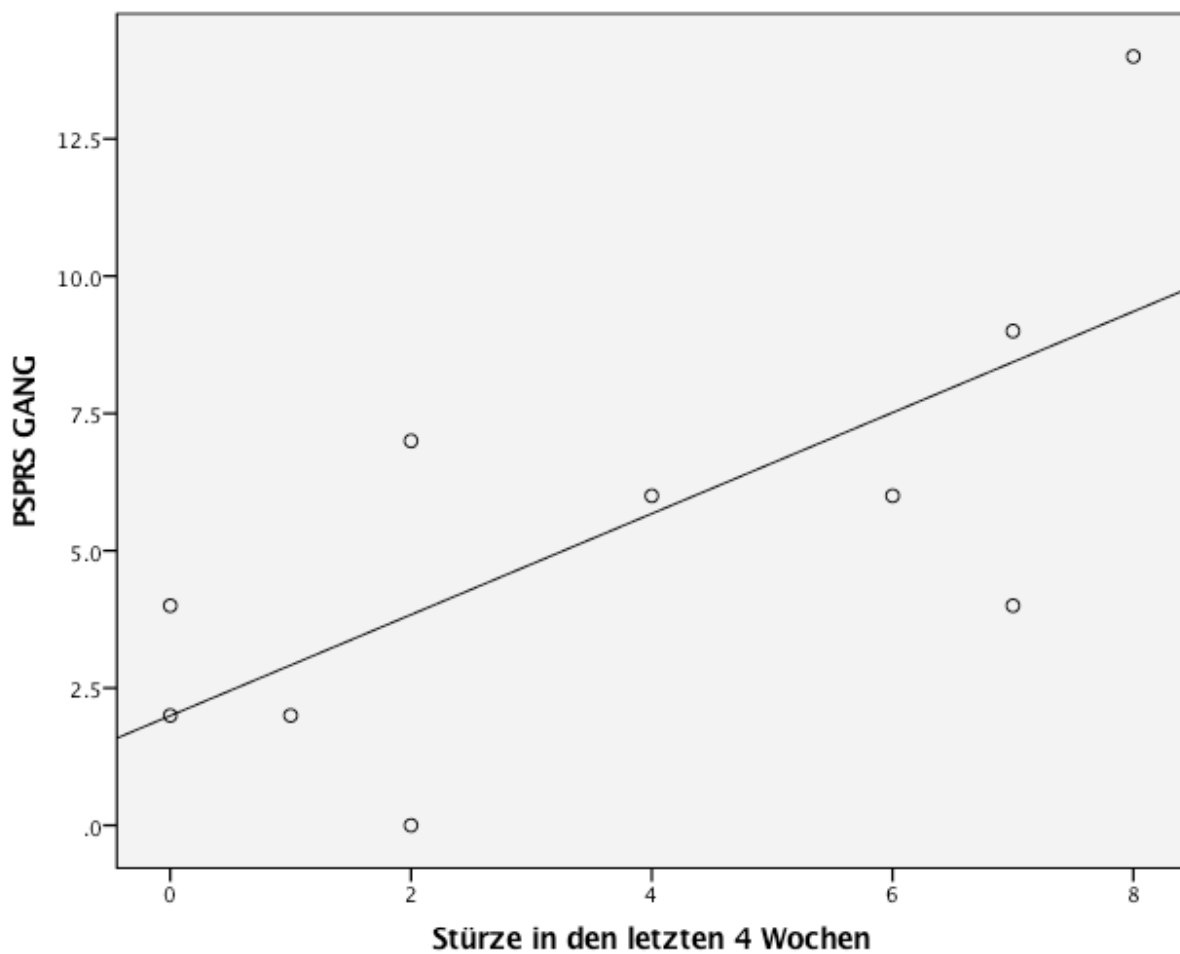
Die Geschwindigkeit der vertikalen Sakkaden korrelierte jedoch signifikant negativ ( $\rho = -0,656$ ,  $p = 0,011$ ) mit der Sturzhäufigkeit der Patienten. Dieser Zusammenhang zeigte sich jedoch nicht bezüglich der horizontalen Sakkaden ( $-0,255$ ). Eine Erklärung dafür kann sein, dass in Lokomotion die vertikale Ebene und besonders der Blick nach unten und der Bezug zum Boden beim Gehen relevanter als die Orientierung im Raum (nach links oder nach rechts) sind.

In unserer Studie zeigte sich anfänglich kein signifikanter positiver Zusammenhang (Spearman Korrelationskoeffizient  $\rho = 0,230$  ( $p = 0,429$ )) zwischen dem *PSPRS* Gesamtscore und der Häufigkeit der Stürze in den letzten 4 Wochen.

Man kann jedoch annehmen, dass Patienten, die einen hohen Gesamtscore auf der *PSPRS* Skala erzielt haben, durch die Krankheit schwer behindert sein müssten und dadurch auch stets sturzgefährdet sind. Solche Patienten sind meistens schon bettlägerig oder sitzen im Rollstuhl, Zustände, die einen eventuellen Sturz verhindern. Wir haben somit im Rahmen unserer Studie einen Cut-Off Wert von 40 Punkten auf der *PSPRS* festgelegt und alle Patienten, die einen Score von 40 oder mehr erzielt haben, aus der Korrelationsanalyse ausgeschlossen. Dadurch konnten wir eine signifikant positive Korrelation ( $\rho = 0,834$ ;  $p = 0,003$ ) zwischen dem *PSPRS* Gesamtscore und der Sturzhäufigkeit, aber auch zwischen dem *PSPRS* Gang Unterscore und der Sturzhäufigkeit ( $\rho = 0,682$ ,  $p = 0,030$ ) aufdecken.



**Abb.24 Korrelation PSPRS Gesamtscore < 40 Punkte - Stürze/4 Wochen**



$p = 0,682$

**Abb.25 Korrelation PSPRS Total < 40 Punkte Gang-Unterscore - Stürze/4 Wochen**

Wie in der Studie von Zwergal *et al.* (22) zeigte sich folglich auch in unserer Studie eine Korrelation zwischen dem *PSPRS* Gesamtscore und der Sturzhäufigkeit, wenn man einen Cut-Off Wert (z.B. 40) für die *PSPRS* setzt. Die posturale Instabilität führt demzufolge bei noch aktiven Patienten zu häufigen Stürzen. Im fortgeschrittenen Krankheitsstadium (*PSPRS* > 40 Punkte) werden die Patienten aber teilweise bewegungsunfähig und bettlägerig, sodass sich keine Stürze mehr ereignen können.

#### **4.4. Limitationen der Studie**

##### **4.4.1. Stichprobenumfang**

Die Stichproben sind mit einer eingeschlossenen Gruppe von jeweils 17 Untersuchungspersonen mit der Diagnose PSP und 17 gesunden Probanden von kleinem Umfang. Dies stellt insbesondere für die Teststärke zur Erkennung von signifikanten Unterschieden zwischen den Untersuchungsgruppen und für Subgruppenanalysen und komplexere statistische Verfahren eine wesentliche Limitation der Studie dar. Der begrenzende Faktor ist hierbei die geringe Inzidenz (12,13,66) der während der Lebenszeiten diagnostizier-

ten PSP-Fällen und die schwierige Unterscheidung der Erkrankung von anderen Parkinson-Symptomen. Tatsächlich ist die Gruppengröße unserer Patienten vergleichbar mit der Anzahl der untersuchten Personen im Rahmen bisheriger Studien mit Patienten mit PSP. In der Literatur betragen die Stichprobengrößen zwischen einem einzigen Patienten mit PSP (20), vier untersuchten PSP-Patienten (42,48), neun (16) oder zwölf Patienten (61), bis auf 16 eingeschlossene und an PSP erkrankten Personen (22).

#### **4.4.2. Verallgemeinerbarkeit der Ergebnisse**

*Williams und Lees* (6) haben 2009 erkannt, dass durch die Akkumulation von Tau-Proteinen in unterschiedlichen Hirnarealen, sich das 1964 von *Steele, Richardson und Olszewski* (1) klassische Steele-Richardson-Olszewski Syndrom unterschiedlich klinisch manifestieren kann. Dies kann in Form von PSP-Parkinson (PSP-P), PSP-kortikobasales Syndrom (PSP-CBS), PSP-pure Akinesie (PSP-PA) oder PSP mit progressiver nicht-fluenter Aphasie (PSP-PNFA) klinisch zur Erscheinung kommen.

Während bei der PSP-P eine Tremor-Symptomatik oft vorkommt, Stürze und kognitive Veränderung aber eher im späteren Krankheitsverlauf auftreten, manifestiert sich die PSP-CBS eher durch eine asymmetrischen Apraxie, kortikale sensorische Veränderung und Apraxie. Die PSP-PA zeigt sich durch Verlangsamung der Sprache, der Handschrift und des Ganges, ohne Tremor, Extremitätenrigidität oder Demenz. Die PSP-PNFA kommt durch die Störung in der Initiierung und Steuerung der Sprache zum Vorschein. Durch diese unterschiedlichen Erscheinungsformen der PSP Erkrankung und ohne getrennte Analyse der Untersuchungsergebnisse für die jeweiligen Subgruppen lassen sich folglich die Studienergebnisse nur eingeschränkt auf das gesamte PSP-Patientenkollektiv verallgemeinern.

#### **4.4.3. Patientenkollektiv**

Da für die zahlreiche Untersuchungen die Patienten mehrere Stunden im Deutschen Schwindel- und Gleichgewichtszentrum des Klinikums Großhadern verbringen mussten und weil die Untersuchungen die aktive Mitarbeit der Patienten benötigten, konnten nur noch bewegungsfähige und kognitiv aktive Patienten an der Studie teilnehmen. Patienten im fortgeschrittenen Krankheitsstadium, die im Folge der progressiven Erkrankung bettlägerig oder behindert waren oder diejenige, die eine Demenz-Symptomatik entwickelt haben, konnten wegen ihrer Pflegebedürftigkeit nicht mehr an den regelmäßigen Kontrolluntersuchungen im DSGZ und somit auch nicht an der Studie teilnehmen. Deswegen konnten an unserer Studie nur Patienten mit einer leichten oder mittelgradigen Behinderung durch die Erkrankung und die einigermaßen im Alltag noch belastbar waren, teilnehmen. Außerdem war es den meisten Patienten unmöglich alleine das Haus zu verlassen um an den Untersuchungen im DSGZ teilzunehmen, weswegen sie stets auf eine andere Person, die sie am Untersuchungstag in unserem Studienzentrum begleiten konnte, angewiesen waren.

Die Demenz ist ein weiteres Symptom, das im Verlauf der Erkrankung an PSP auftreten kann. Der intellektuelle Abbau der Patienten kann dazu führen, dass die Aufforderungen der technischen Untersuchungen im Rahmen unserer Studie nicht verstanden wurden. Außerdem kann es dadurch zur Schwierigkeiten bei der Erhebung der klinischen Scores und bei der Führung des Sturztagebuchs kommen. Deshalb kann man sich auf die Zuverlässigkeit der Ergebnisse nicht vollkommen basieren.

#### **4.4.4. Probandenkollektiv**

Das Probandenkollektiv bestand im Wesentlichen aus Angehörigen unserer Patienten. Die Ausschlusskriterien für die Studienteilnahme waren neurologische Erkrankungen oder eine Schwindelsymptomatik in der Anamnese. Andere Erkrankungen, die Auswirkungen auf die Untersuchungsergebnisse der Probanden haben könnten, wie z.B. Schwerhörigkeit oder Schilddrüsen-Operationen für die cVEMP Ableitungen oder orthopädische Vorerkrankungen für die posturographische Untersuchungen, sind nicht erfragt worden.

#### **4.4.5. Methodik**

Durch das multiple Testen der gleichen Patienten und der gleichen Kontrollprobanden mit mehreren verschiedenen Untersuchungsmethoden könnten systematische Fehler entstehen.

Da bei der okulomotorischen Testung und bei den Ableitungen der VEMP, die einzelne Untersuchungen immer in der gleichen Reihenfolge durchgeführt wurden, z.B. zuerst Ableitung der cVEMP und erst danach die der oVEMP, können im Rahmen der Studie aufgrund eines Reihenfolgen-Effekts systematische Bias entstehen.

#### **4.5. Zusammenfassung der Studie**

Unsere Studie ist die erste systematische Studie, die sich mit der Untersuchung der vestibulären und der okulomotorischen Funktionen bei Patienten mit PSP befasst hat. Im Rahmen dieser Studie sind wir zu folgenden Ergebnissen gekommen:

1. Es zeigten sich keine Hinweise für eine beeinträchtigte Otolithenfunktion oder eine eingeschränkte Funktion der Bogengänge bei Patienten mit PSP.
2. Nur im Bereich der Okulomotorik waren die Ergebnisse unserer Patienten signifikant unterschiedlich im Vergleich zum Normalkollektiv.
3. Patienten mit PSP hatten im Vergleich zu den gesunden Probanden erhebliche Schwierigkeiten vertikale und horizontale Sakkaden durchzuführen.
4. Die Blickhaltefunktion blieb im Rahmen der Untersuchungen bei den Patienten mit PSP unauffällig.
5. Auch die Blickfolgebewegungen waren bei den PSP- Patienten noch erhalten, jedoch nur eingeschränkt ausführbar.
6. Der OKN war bei Patienten mit PSP schwer auslösbar.
7. Im Rahmen der posturographischen Untersuchungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.
8. Die peripher vestibuläre Funktionen korrelierten nicht mit den okulomotorischen Störungen oder mit der Sturzneigung der Patienten.
9. Auch zeigte sich keine Korrelation zwischen den Ergebnissen der vestibulären, okulomotorischen und den posturalen Untersuchungen und den Ergebnissen der erhobenen klinischen Scores.

Schlussfolgernd, hat unsere Arbeit gezeigt, dass Patienten mit PSP trotz einer unauffälligen peripheren vestibulären Funktion unter einer ausgeprägten Haltungsinstabilität und häufigen Stürzen leiden. Die Ursachen dafür könnten entweder auf eine defizitäre zentrale Verschaltung der otolithären Antworten, oder auf eine zentrale Neurodegeneration,

die unabhängig von den weiteren Verschaltungen des peripheren Gleichgewichtsorgans abläuft, beruhen. Auch könnte die ausgeprägte okulomotorische Funktionsstörung eine im Vordergrund stehende Ursache der posturalen Instabilität bei Patienten mit PSP sein. Da unsere Studie die erste systematische Analyse dieser Art bei Patienten mit PSP ist, sollen unsere Beobachtungen nur einleitend sein und weitere Studien mit einer umfangreicheren Patientengruppe und unter Festlegung von strikteren Ausschlusskriterien für die altersadaptierte Vergleichsgruppe sollten zur Überprüfung dieser Hypothesen durchgeführt werden.

Folglich glauben wir, dass diese Arbeit eine wichtige Kontribution für die Literatur dieser Richtung ist.

## TEIL 5: ANHANG

### Anhang 5.1.

## PSP RATING SCALE

### A. Aktivitäten des täglichen Lebens

1. Rückzug
  - 0 **Keinen** sozialen Rückzug
  - 1 **Verfolgt** Gruppengespräche, kann spontan antworten, übernimmt aber selten die Gesprächsführung
  - 2 **Verfolgt selten oder nie** die Konversation innerhalb einer Gruppe
2. Reizbarkeit
  - 0 **Nicht reizbar**
  - 1 **Erhöhte Reizbarkeit**, die aber die familiären Interaktionen **nicht** beeinflusst
  - 2 **Erhöhte Reizbarkeit** die die familiären Interaktionen **störend beeinflusst**
3. Dysphagie für solide Nahrung
  - 0 Normal: kann **alle Nahrungsmittel** problemlos essen
  - 1 Harte Lebensmittel müssen **kleingeschnitten** werden
  - 2 Kann **nur weiche** Lebensmittel genießen
  - 3 Kann nur **pürierte oder flüssige** Nahrung essen
  - 4 **Künstliche Ernährung** wird manchmal oder immer gebraucht
4. Nutzung von Messer und Gabel, Knöpfe schließen, Händewaschen
  - 0 Normal
  - 1 **Verlangsamt**, aber **keine Hilfe** gebraucht
  - 2 Sehr **langsam**, manchmal wird Hilfe gebraucht
  - 3 **Hilfe wird in erheblichem Umfang** gebraucht, aber manche Aktivitäten können **selbständig** erledigt werden
  - 4 **Ständige Betreuung** und Hilfe wird gebraucht
5. Stürze
  - 0 **Keiner** im letzten Jahr
  - 1 **<1** monatlich, ansonsten normaler Gang
  - 2 **1-4** monatlich
  - 3 **5-30** monatlich
  - 4 **>30** monatlich oder **rollstuhlpflichtig**



6. Harninkontinenz

- 0 **Keine oder einige Tropfen** selten als täglich
- 1 **Einige Tropfen** täglich
- 2 Große Harnmengen, nur im Schlaf; **keine Vorlagen** tagsüber
- 3 Große Harnmengen tagsüber; **Vorlagen werden gebraucht**
- 4 **Konstante Harninkontinenz**, Windeln oder Katheter tagsüber und nachts gebraucht

7. Schlafstörung

- 0 **Keine**; weder Grad 1 (Einschlafstörungen) noch Grad 2 (Durchschlafstörungen) Insomnie
- 1 Entweder Grad 1. oder Grad 2. Insomnie; **≥ 5h Schlaf** nachts
- 2 Grad 1 **und** Grad 2 Insomnie; **≥ 5 h Schlaf** nachts
- 3 Entweder Grad 1 oder Grad 2 Insomnie; **< 5h Schlaf** nachts
- 4 Grad 1 und Grad 2 Insomnie; **< 5h Schlaf** nachts

**B. Kognitive Störungen, Verhalten und Stimmung**

**Punkte 8 bis 11 nach folgender Skala zu bewerten:**

- 0 Eindeutig nicht vorhanden
- 1 Fragwürdig oder minimal
- 2 Offensichtlich vorhanden, beeinflusst aber nicht die Aktivitäten des täglichen Lebens (ADL=activities of daily living)
- 3 Stört die ADL in geringem Umfang
- 4 Stört die ADL deutlich

8. Desorientierung

9. Bradyphrenie

10. Emotionale Instabilität

11. Greifbewegungen/ Nachahmungstrieb/“Utilisation Behaviour“ (Objekte in Reichweite werden sofort in Gebrauch genommen, auch wenn es in der aktuellen Situation unangemessen ist);

Bemerkung: **2 Punkte- imitatives Verhalten, 3 Punkte-Greifbewegungen** (Arm, Stuhl etc)

**C. Bulbär**

12. Dysarthrie

- 0 **Keine**
- 1 **Minimal**: alle oder fast alle Wörter leicht zu verstehen
- 2 **Moderat**: die Mehrheit der Wörter sind zu verstehen
- 3 **Schwer**: eventuell fluent, aber viele Wörter unverständlich
- 4 **Stumm** oder einige, wenige, verständliche Wörter

### 13. Dysphagie

- 0 **Keine**
- 1 Einzelne Schlückchen oder Verbleib fluiden Nahrungsreste im Mund oder Pharynx aber **kein Husten**
- 2 **Hustet manchmal, keine Aspiration**
- 3 **Hustet oft, eventuell geringe Aspiration**
- 4 **Aspirationsprophylaxe**(Absaugung, Tracheostomie, PEG) gebraucht

### D. Okulomotorik

**Punkte 14-16 werden nach folgender Skala vergeben:**

- 0 Sakkaden **nicht** verlangsamt oder hypometrisch, **86%-100%** der normalen Augenexkursionen
- 1 Sakkaden **verlangsamt oder hypometrisch, 86%-100%** der normalen Augenexkursion
- 2 **51%-85%** der normalen Augenexkursion
- 3 **16%-50%** der normalen Augenexkursion
- 4 **≤15%** der normalen Augenexkursion

14. Willkürliche Augenbewegungen nach oben

15. Willkürliche Augenbewegungen nach unten

16. Willkürliche Augenbewegungen nach links und nach rechts

### 17. Augenlid Bewegungsstörungen

- 0 Keine
- 1 **Blinzelrate erniedrigt** (<15/Min) aber keine andere Abnormalität
- 2 **Milde Augenlidöffnungs- oder -schlussstörung** oder minimaler Blephospasmus. **Keine** visuelle Disabilität.
- 3 **Moderate Augenlidöffnungsstörung** oder Blephospasmus verursacht partielle **visuelle Disabilität**
- 4 **Funktionelle Blindheit** verursacht durch unwillkürlicher Augenschluss

### E. Motorik der Gliedmaßen

#### 18. Motorische Rigidität

- 0 **Nicht vorhanden**
- 1 **In geringem Umfang** vorhanden oder nur bei Aktivierung auffindbar
- 2 **Eindeutig vorhanden, aber Bewegung in vollem Umfang** möglich
- 3 **Bewegung nur in eingeschränktem Umfang** möglich
- 4 **Wenige oder keine passive Bewegungen** möglich

19. Extremitätendystonie

- 0 **Nicht vorhanden**
- 1 **subtil** oder nur bei Aktivierung durch andere Bewegungen bemerkbar
- 2 **Eindeutige Dystonie** aber **nicht konstant**
- 3 **Konstant** aber **nicht hindernd**
- 4 **Immer und hindernd**

20. Fingerklopfen

(Patient berührt in rascher Reihenfolge und bei größtmöglicher Amplitude und mit jeder Hand gesondert den Daumen mit dem Zeigefinger. Prüfung jeweils rechts und links)

- 0 **Normal** (> 14 Klopfen/5s mit maximaler Amplitude)
- 1 **Beeinträchtigt** (6-14 Klopfen/5s oder mäßiger Ausschlagverlust)
- 2 **Gerade noch durchzuführen** (0-5 Klopfen/5s oder Verringerung der Amplitude)

21. Toe tapping (Klopfen mit den Zehen)

- 0 **Normal** (> 14 Klopfen/5s mit maximaler Amplitude)
- 1 **Beeinträchtigt** (6-14 Klopfen/5s oder mäßiger Ausschlagverlust)
- 2 **Gerade noch durchzuführen** (0-5 Klopfen/5s oder Verringerung der Amplitude)

22. Apraxie der Handbewegung

- 0 **Nicht vorhanden**
- 1 **Vorhanden**, aber für andere Aktivitäten **nicht** hinderlich
- 2 **Beeinträchtigt** andere Aktivitäten

23. Tremor

- 0 **Keiner**
- 1 **Vorhanden**, für andere Aktivitäten nicht hinderlich
- 2 **Beeinträchtigt** andere Aktivitäten

**F. Gang und Haltung**

24. Halsrigidität oder Dystonie

- 0 **Keine**
- 1 **Leicht bis mäßig** vorhanden oder aufdeckbar nur durch Aktivierung durch eine andere Bewegung
- 2 **Ausgeprägt**, jedoch voller Bewegungsumfang noch möglich
- 3 **Schwerwiegend**; Schwierigkeit beim Ausführen aller Bewegungen (eingeschränkter Bewegungsumfang)
- 4 **wenig oder keine passive Bewegung möglich**

#### 25. Aufstehen vom Stuhl

(Patient versucht mit vor der Brust verschränkten Armen vom Stuhl aufzustehen)

- 0 **Normal**
- 1 **Langsam**; schafft es zum ersten Versuch aufzustehen
- 2 Benötigt **mehr als einen Versuch**, steht aber **ohne Armunterstützung** auf
- 3 **Braucht Armunterstützung** um aufzustehen und stößt sich an den Armlehnen hoch
- 4 **Kann ohne Hilfe nicht aufstehen**

#### 26. Gang

- 0 **Normal**
- 1 Dezent **breitbasiger oder irregulärer Gang** oder **leichte Propulsionen** bei Umdrehungen
- 2 **Geht langsam**, benutzt gelegentlich **Hilfe** (Z.B. Wände) besonders bei Umdrehungen, um Stürze zu verhindern
- 3 Braucht **immer oder fast immer Unterstützung** beim Gehen
- 4 **Gehunfähig, auch nicht mit Gehhilfe**; Umlagerung eventuell möglich

#### 27. Haltungsstabilität

(Reaktion auf plötzliches Verlagern nach hinten durch Ziehen an den Schultern des Patienten, der mit geöffneten Augen und leicht auseinanderstehenden Füßen geradesteht. Der Patient ist darauf vorbereitet)

- 0 **Normal**
- 1 **Retropulsion**, gleicht aber **ohne Hilfe** aus
- 2 **Instabil**, muss vom Untersucher **aufgefangen** werden
- 3 **Fehlen einer Haltungsreaktion**; würde fallen, wenn er nicht vom Untersucher aufgefangen würde, braucht aber keine Unterstützung beim freiem Stehen
- 4 **Kann nicht ohne Unterstützung stehen**

#### 28. Sich Hinsetzen

- 0 **Normal**
- 1 **Leicht steif** oder unbeholfen
- 2 Sichere Positionierung vor dem Stuhl, setzt sich aber **unkontrolliert hin**
- 3 Patient hat Schwierigkeiten den Stuhl hinter sich zu finden und die **Absenkung ist unkontrolliert**
- 4 Unmögliche Untersuchung wegen **schwerer posturaler Instabilität**

**Dizziness Handicap Inventory (DHI)**

Quelle: Kurre A, van Gool CJ, Bastianen CH et al. Translation, cross-cultural adaptation and reliability of the German version of the Dizziness Handicap Inventory. Otol Neurotol 2009; 30:359-67.

Name: \_\_\_\_\_ Geburtsdatum: \_\_\_\_\_ Datum: \_\_\_\_\_

Dieser Fragebogen dient dazu, die Probleme herauszufinden, die Sie wegen Ihres Schwindels oder Ihrer Gleichgewichtsprobleme haben können. Beantworten Sie bitte jede Frage entweder mit „ja“, „nein“ oder „manchmal“. Beantworten Sie jede Frage nur in Bezug auf Ihr Schwindel- oder Gleichgewichtsproblem.

	<b>Fragen</b>	<b>Ja 4</b>	<b>Manchmal 2</b>	<b>Nein 0</b>
P1	Verstärken sich Ihre Probleme, wenn Sie nach oben schauen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E2	Fühlen Sie sich wegen Ihrer Probleme frustriert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F3	Schränken Sie wegen Ihrer Probleme geschäftliche oder private Reisen ein?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P4	Verstärken sich Ihre Probleme, wenn Sie einen Gang im Supermarkt entlang gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F5	Haben Sie wegen Ihrer Probleme Schwierigkeiten beim ins Bett gehen oder beim Aufstehen aus dem Bett?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F6	Schränken Ihre Probleme Sie deutlich ein, an gesellschaftlichen Aktivitäten teilzunehmen (z.B. auswärts essen gehen, Einladungen folgen, zu Parties gehen, ins Kino gehen, Theater oder Konzerte besuchen)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F7	Haben Sie wegen Ihrer Probleme Schwierigkeiten beim Lesen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P8	Verstärken sich Ihre Probleme bei anspruchsvollen Aktivitäten z.B. im Sport, beim Tanzen oder bei Hausarbeiten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E9	Haben Sie wegen Ihrer Probleme Angst, das Haus ohne Begleitung zu verlassen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E10	Sind Sie wegen Ihrer Probleme schon einmal in eine peinliche Situation geraten?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P11	Verstärken schnelle Kopfbewegungen Ihre Probleme?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

F12	Meiden Sie die Höhe wegen Ihrer Probleme (zum Beispiel: Berge, Hochhaus, Leiter, Gerüst)?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P13	Verstärkten sich Ihre Probleme, wenn Sie sich im Bett drehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F14	Haben Sie wegen Ihrer Probleme Schwierigkeiten, anstrengende Haus- oder Gartenarbeit zu erledigen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E15	Befürchten Sie, dass andere Leute wegen Ihrer Probleme denken, Sie seien betrunken?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F16	Haben Sie wegen Ihrer Probleme Schwierigkeiten, alleine spazieren zu gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P17	Verstärken sich Ihre Probleme, wenn Sie auf einem Trottoir/Bürgersteig gehen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E18	Ist es wegen Ihrer Probleme schwierig für Sie, sich zu konzentrieren?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F19	Ist es wegen Ihrer Probleme für Sie schwierig, sich im Dunkeln in Ihrer Wohnung zu bewegen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E20	Haben Sie wegen Ihrer Probleme Angst, alleine zu Hause zu bleiben?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E21	Fühlen Sie sich wegen Ihrer Probleme behindert/eingeschränkt?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E22	Belasten Ihre Probleme die Beziehung zu Familienmitgliedern oder Freunden ?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
E23	Fühlen Sie sich auf Grund Ihrer Probleme deprimiert?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
F24	Werden Sie durch Ihre Probleme beeinträchtigt, Ihre Aufgaben im Beruf oder Haushalt wahrzunehmen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
P25	Verstärken sich Ihre Probleme, wenn Sie sich nach vorne beugen?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	Total	/100		

## Anhang 5.3. FES-I (26)

Deutsche Version der Falls Efficacy Scale-International Version (FES-I)

299

**Tab. 1** Deutsche Version der Falls Efficacy Scale – International Version (FES-I)

### Falls Efficacy Scale-International Version (FES-I)

Wir würden Ihnen gerne einige Fragen darüber stellen, welche Bedenken Sie haben hinzufallen, wenn Sie bestimmte Aktivitäten ausführen. Bitte denken Sie noch mal darüber nach, wie sie diese Aktivität normalerweise ausführen. Wenn Sie die Aktivität z. Zt. nicht ausführen (z. B. wenn jemand ihren Einkauf erledigt), geben Sie bitte (trotzdem) eine Antwort um anzuzeigen, ob Sie Bedenken *hätten* zu stürzen, wenn Sie die Aktivität ausführen *würden*. Markieren sie bitte diejenige Angabe, die am ehesten ihrem eigenen Empfinden entspricht, um anzuzeigen welche Bedenken Sie haben zu stürzen, wenn Sie diese Aktivität ausüben

Aktivitäten		Keinerlei Bedenken 1	Einige Bedenken 2	Ziemliche Bedenken 3	Sehr große Bedenken 4
1	Den Hausputz machen (z. B. kehren, staubsaugen oder Staub wischen)	1	2	3	4
2	Sich an- oder ausziehen	1	2	3	4
3	Einfache Mahlzeiten zubereiten	1	2	3	4
4	Ein Bad nehmen oder duschen	1	2	3	4
5	In einem Laden einkaufen	1	2	3	4
6	Von einem Stuhl aufstehen oder sich hinsetzen	1	2	3	4
7	Eine Treppe hinauf- oder hinuntergehen	1	2	3	4
8	In der Nähe der Wohnung draußen umhergehen	1	2	3	4
9	Etwas erreichen, was sich oberhalb des Kopfes oder auf dem Boden befindet	1	2	3	4
10	Das Telefon erreichen, bevor es aufhört zu klingeln	1	2	3	4
11	Auf einer rutschigen Oberfläche gehen (z. B. wenn es nass oder vereist ist)	1	2	3	4
12	Einen Freund oder Verwandten besuchen	1	2	3	4
13	In einer Menschenmenge umhergehen	1	2	3	4
14	Auf unebenem Boden gehen (z. B. Kopfsteinpflaster, ungepflasterter Gehweg)	1	2	3	4
15	Eine Steigung hinauf- oder hinunter gehen	1	2	3	4
16	Eine Veranstaltung besuchen (z. B. ein Familientreffen, eine Vereinsversammlung oder Gottesdienst)	1	2	3	4

## Anhang 5.4. Sturzkalender

### Hinweis zum Sturzkalender

Liebe(r) Studienteilnehmer(in),

im Rahmen dieser Studie untersuchen wir die Funktion bestimmter Anteile des Gleichgewichtssystems um herauszufinden, ob ein Zusammenhang zwischen der utrikulären Funktion und der Gangsicherheit und damit auch des Sturzrisikos besteht.

#### Aufbau des Sturzkalenders:

Der Sturzkalender ist in zwei Teilen aufgebaut. Im ersten Teil beantworten Sie bitte täglich die Frage, ob Sie gestürzt sind. Falls Sie gestürzt sind, kreuzen Sie bitte auf der Monatsübersicht an diesem Tag das Feld „ja“ an, bei keinem Sturz das Feld „nein“.

Der zweite Teil des Sturzkalenders dient zur genauen Dokumentation eines Sturzes („*detaillierte Sturzangaben*“). Falls Sie gestürzt sind, ist es wichtig, dass Sie für jeden einzelnen Sturz zusätzlich folgende Angaben machen: *Datum, Uhrzeit, Intensität, Liegedauer und Grund des Sturzes*. Bitte tragen Sie auf den Seiten zu den detaillierten Sturzangaben das Datum und die Uhrzeit jedes einzelnen Sturzes ein und kreuzen jeweils die richtige Antwortmöglichkeit an.

Wir möchten Sie bitten, diesen Sturzkalender rückwirkend für die letzten zwei Monate und ab dem Erhalt des Briefes für den aktuellen Monat bis zur Vorstellung bei uns auszufüllen.

Wir freuen uns, dass Sie an unserer Studie teilnehmen.



## Intensität des Sturzes

### - Einstufung nach Hopkins -

1	<div><b>Grad 1: Beinahe-Sturz</b> - Ausrutschen, Stolpern, Verlust des Gleichgewichts - Kein Sturz auf den Boden oder auf eine niedrigere Ebene (z.B. Stuhl)</div>				
2	<div><b>Grad 2: Sturz</b> - Sturz auf den Boden oder niedrigere Ebene (z.B. Stuhl) - Hilfe durch medizinisches Personal wird nicht in Anspruch genommen</div>				
3	<div><b>Grad 3: Sturz</b> - Sturz auf den Boden oder niedrigere Ebene (z.B. Stuhl) - Hilfe durch medizinisches Personal wird in Anspruch genommen, jedoch ohne Krankenhausaufenthalt</div>				
4	<div><b>Grad 4: Sturz</b> - Sturz auf den Boden oder niedrigere Ebene (z.B. Stuhl) - Schwere der Verletzung erfordert einen Krankenhausaufenthalt</div>				

Monat: \_\_\_\_\_ 2014 (Vormonat)    Monat: \_\_\_\_\_ 2014 (Vormonat)    Monat: \_\_\_\_\_ 2014 (akt. Monat)

Tag	Sind Sie heute gestürzt? (bitte ankreuzen)	
	ja	nein
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		
29.		
30.		
31.		

Tag	Sind Sie heute gestürzt? (bitte ankreuzen)	
	ja	nein
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		
29.		
30.		
31.		

Tag	Sind Sie heute gestürzt? (bitte ankreuzen)	
	ja	nein
1.		
2.		
3.		
4.		
5.		
6.		
7.		
8.		
9.		
10.		
11.		
12.		
13.		
14.		
15.		
16.		
17.		
18.		
19.		
20.		
21.		
22.		
23.		
24.		
25.		
26.		
27.		
28.		
29.		
30.		
31.		

Falls „ja“ angekreuzt, bitte jeden Sturz zusätzlich auf den folgenden Seiten „Detaillierte Sturzangaben“ dokumentieren

## Detaillierte Sturzangaben

**Sturz 1**

**Datum:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Uhrzeit:** \_\_\_\_ : \_\_\_\_

<b>Intensität des Sturzes nach Hopkins:</b>	<b>1</b> Beinahe-Sturz (nicht auf den Boden) <input type="radio"/>	<b>2</b> Sturz auf den Boden <input type="radio"/>	<b>3</b> Sturz mit Arztbesuch <input type="radio"/>	<b>4</b> Sturz mit Krankenhaus <input type="radio"/>
<b>Liegedauer:</b>	< 5 min <input type="radio"/>	5 - 30 min <input type="radio"/>	30 - 60 min <input type="radio"/>	> 60 min <input type="radio"/>
<b>Grund des Sturzes:</b>	unklar <input type="radio"/>	Stolpern <input type="radio"/>	Bewusstseinsverlust <input type="radio"/>	Kraftverlust <input type="radio"/>
	Schwindel <input type="radio"/>			

**Sturz 2**

**Datum:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Uhrzeit:** \_\_\_\_ : \_\_\_\_

<b>Intensität des Sturzes nach Hopkins:</b>	<b>1</b> Beinahe-Sturz (nicht auf den Boden) <input type="radio"/>	<b>2</b> Sturz auf den Boden <input type="radio"/>	<b>3</b> Sturz mit Arztbesuch <input type="radio"/>	<b>4</b> Sturz mit Krankenhaus <input type="radio"/>
<b>Liegedauer:</b>	< 5 min <input type="radio"/>	5 - 30 min <input type="radio"/>	30 - 60 min <input type="radio"/>	> 60 min <input type="radio"/>
<b>Grund des Sturzes:</b>	unklar <input type="radio"/>	Stolpern <input type="radio"/>	Bewusstseinsverlust <input type="radio"/>	Kraftverlust <input type="radio"/>
			Schwindel <input type="radio"/>	

**Sturz 3**

**Datum:** \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_

**Uhrzeit:** \_\_\_\_ : \_\_\_\_

<b>Intensität des Sturzes nach Hopkins:</b>	<b>1</b> Beinahe-Sturz (nicht auf den Boden) <input type="radio"/>	<b>2</b> Sturz auf den Boden <input type="radio"/>	<b>3</b> Sturz mit Arztbesuch <input type="radio"/>	<b>4</b> Sturz mit Krankenhaus <input type="radio"/>
<b>Liegedauer:</b>	< 5 min <input type="radio"/>	5 - 30 min <input type="radio"/>	30 - 60 min <input type="radio"/>	> 60 min <input type="radio"/>
<b>Grund des Sturzes:</b>	unklar <input type="radio"/>	Stolpern <input type="radio"/>	Bewusstseinsverlust <input type="radio"/>	Kraftverlust <input type="radio"/>
			Schwindel <input type="radio"/>	

## TEIL 6: LITERATURVERZEICHNIS

1. Steele J, J R, J O. Progressive supranuclear palsy: A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. Arch Neurol [Internet]. 1964 Apr 1;10(4):333–59.
2. Williams DR, Watt HC, Lees AJ. Predictors of falls and fractures in bradykinetic rigid syndromes: a retrospective study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 2006;77:468–73.
3. Litvan I, Mangone CA, McKee A, Verny M, Parsa A, Jellinger K, et al. Natural history of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome) and clinical predictors of survival: A clinicopathological study. J Neurol Neurosurg Psychiatry. 1996;60(6):615–20.
4. Arena JE, Weigand SD, Whitwell JL, Hassan A, Eggers SD, Höglinger GU, et al. Progressive supranuclear palsy: progression and survival. J Neurol. 2016;263(2):380–9.
5. Litvan I, Agid Y, Jankovic J, Goetz C, Brandel JP, Lai EC, et al. Accuracy of clinical criteria for the diagnosis of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Neurology. 1996;46(4):922–30.
6. Williams DR, Lees AJ. Progressive supranuclear palsy: clinicopathological concepts and diagnostic challenges. Lancet Neurol [Internet]. 2009;8(3):270–9.
7. Burn DJ, Lees AJ. Review Progressive supranuclear palsy: where are we now? Lancet Neurol. 2002;1(October):359–69.
8. P. Martinelli, MD, C. Scaglione M, R. Lodi, MD, S. Iotti, PhD BB. Deficit of brain and skeletal muscle bioenergetics in progressive supranuclear palsy shown in vivo by phosphorus magnetic resonance spectroscopy. Mov Disord. 2000;15(5):889–93.
9. Albers DS, Augood SJ, Park LCH, Browne SE, Martin DM, Adamson J, et al. Frontal lobe dysfunction in progressive supranuclear palsy: Evidence for oxidative stress and mitochondrial impairment. J Neurochem. 2000;74(2):878–81.
10. Zemaitaitis MO, Lee JM, Troncoso JC, Muma NA. Transglutaminase-induced cross-linking of tau proteins in progressive supranuclear palsy. J Neuropathol Exp Neurol [Internet]. 2000;59(11):983–9.
11. Rajput A, Rajput A. Progressive supranuclear palsy: clinical features, pathophysiology and management. Drugs Aging. 2001;18 (2):913–25.
12. Nath U, Burn DJ. The epidemiology of progressive supranuclear palsy (Steele-Richardson-Olszewski syndrome). Park Relat Disord. 2000;6(3):145–53.
13. Schrag A, Ben-Shlomo Y, Quinn N. Prevalence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy: a cross-sectional study. Lancet. 1999;354(9192):1771–5.
14. Nath U, Ben-Shlomo Y, Thomson RG, Lees a J, Burn DJ. Clinical features and natural history of progressive supranuclear palsy: a clinical cohort study. Neurology. 2003;60(6):910–6.
15. Williams DR, Holton JL, Strand C, Pittman A, De Silva R, Lees AJ, et al. Pathological tau burden and distribution distinguishes progressive supranuclear palsy-parkinsonism from Richardson's syndrome. Brain. 2007;130(6):1566–76.
16. Liao K, Wagner J, Joshi A, Estrovich I, Walker MF, Strupp M, et al. Why do patients with PSP fall? Evidence for abnormal otolith responses. Neurology. 2008;

17. Chen AL, Riley DE, King SA, Joshi AC, Serra A, Liao K, et al. The disturbance of gaze in progressive supranuclear palsy: Implications for pathogenesis. *Front Neurol*. 2010;DEC(December):1–19.
18. Welgampola MS, Colebatch JG, M.S. W, J.G. C. Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology [Internet]*. 2005;64(10):1682–8.
19. Bickford RG, Jacobson JL, Cody DTR. Nature of Average Evoked Potentials To Sound and Other Stimuli in Man. *Ann N Y Acad Sci*. 1964;112(1):204–18.
20. Murdin L, Bronstein AM. Head deviation in progressive supranuclear palsy: Enhanced vestibulo-collic reflex or loss of resetting head movements? *J Neurol*. 2009;256(7):1143–5.
21. Rosengren SM, Welgampola MS, Colebatch JG. Vestibular evoked myogenic potentials: Past, present and future. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2010;121(5):636–51.
22. Zwergal A, La Fougère C, Lorenzl S, Rominger A, Xiong G, Deutschenbaur L, et al. Postural imbalance and falls in PSP correlate with functional pathology of the thalamus. *Neurology*. 2011;77(2):101–9.
23. Welgampola MS, Migliaccio AA, Myrie OA, Minor LB, Carey JP. The human sound-evoked vestibulo-ocular reflex and its electromyographic correlate. *Clin Neurophysiol [Internet]*. 2009;120(1):158–66.
24. Golbe LI, Ohman-Strickland PA. A clinical rating scale for progressive supranuclear palsy. *Brain- A J Neurol*. 2007;(130 (6)):1552–65.
25. GP J, CW N. The development of the dizziness handicap inventory. *Arch Otolaryngol Neck Surg [Internet]*. 1990 Apr 1;116(4):424–7.
26. Dias N, Kempen GIJM, Todd CJ, Beyer N, Freiburger E, Piot-Ziegler C, et al. Die Deutsche version der Falls Efficacy Scale-International Version (FES-I). *Z Gerontol Geriatr*. 2006;39(4):297–300.
27. Agrawal Y, Bremova T, Kremmyda O, Strupp M. Semicircular canal, saccular and utricular function in patients with bilateral vestibulopathy: Analysis based on etiology. *J Neurol*. 2013;260(3):876–83.
28. Bremova T, Krafczyk S, Bardins S, Reinke J, Strupp M. Vestibular function in patients with Niemann-Pick type C disease. *J Neurol*. 2016;263(11):2260–70.
29. Bremova T, Bayer O, Agrawal Y, Kremmyda O, Brandt T, Teufel J, et al. Ocular VEMPs indicate repositioning of otoconia to the utricle after successful liberatory maneuvers in benign paroxysmal positioning vertigo. *Acta Otolaryngol*. 2013;133(12):1297–303.
30. Iwasaki S, McGarvie LA, Halmagyi GM, Burgess AM, Kim J, Colebatch JG, et al. Head taps evoke a crossed vestibulo-ocular reflex. *Neurology*. 2007;68(15):1227–9.
31. Gurkov R, Kantner C, Gu R. The Effects of Commonly Used Upward Gaze Angles on Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials The Effects of Commonly Used Upward Gaze Angles on Ocular Vestibular Evoked Myogenic Potentials. 2016;(May):289–93.
32. Nguyen K, Welgampola M, Carey J. Test-Retest Reliability and Age-related Characteristics of the Ocular and Cervical Vestibular Evoked Myogenic Potential Tests,. *Otol Neurotol*. 2010;31(5):793–802.
33. Schneider E, Villgrattner T, Vockeroth J, Bartl K, Kohlbecher S, Bardins S, et al. EyeseeCam: An eye movement-driven head camera for the examination of natural visual exploration. *Ann N Y Acad Sci*. 2009;1164:461–7.
34. Halmagyi G, IS C. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol [Internet]*. 1988 Jul 1;45(7):737–9.
35. Schneider E, Jahn K. Video-Okulographie. 2003; Available from: <http://www.autronic->

- medizintechnik.de/cms/upload/Donwloads/Schneider-E-Jahn-K-Video-Okulographie.pdf
36. Hufschmidt A, Dichgans J, Mauritz KH. HM. Some methods and parameters of body sway quantification and their neurological applications. *Arch Psychiatr Nervenkrankungen*. 1970;228 (2):135–50.
  37. Zwergal A, Rettinger N, Frenzel C, Dieterich M, Brandt T, Strupp M. A bucket of static vestibular function. *Neurology*. 2009;72(19):1689–92.
  38. Jongkees L, Mass J, Philipszoon A. Clinical electronystagmography: a detailed study of electronystagmography in 341 patients with vertigo. *Pr Otorhinolaryngol Basel*. 1962;(24):65–93.
  39. Strupp M. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Dtsch Gesellschaft für Neurol. 2012;Hirnnerven:1–17.
  40. Aminoff MJ, Daroff RB. The Encyclopedia of neurological sciences, second edition. Academic Press; 2014. 619 p.
  41. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: Diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. 2009;73(14):1134–41.
  42. Das VE, Leigh RJ. Visual-vestibular interaction in progressive supranuclear palsy. *Vision Res*. 2000;40(15):2077–81.
  43. Liao K, Walker MF, Joshi A, Reschke M, Leigh RJ. Vestibulo-ocular responses to vertical translation in normal human subjects. *Exp Brain Res*. 2008;185(4):553–62.
  44. Horn AKE, Büttner-Ennever JA. Premotor nuerons for vertical eye movements in the rostral mesencephalon of monkey and human: Histologic identification by parvalbumin immunostaining. *J Comp Neurol*. 1998;392(4):413–27.
  45. Horn AKE, Büttner-Ennever JA, Suzuki Y, Henn V. Histological identification of premotor neurons for horizontal saccades in monkey and man by parvalbumin immunostaining. *J Comp Neurol*. 1995;359(2):350–63.
  46. Vidailhet M, Rothwell J, Thompson PD, Lees AJ, Mardsen CD. The auditory startle response in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome and Parkinson's disease. *Brain*. 1992;115:1181–92.
  47. Bisdorff AR, Bronstein AM, Wolsley C, Gresty MA, Davies A, Young A. EMG responses to free fall in elderly subjects and akinetic rigid patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* [Internet]. 1999;66(4):447–55.
  48. Rottach KG, Riley DE, DiScenna a O, Zivotofsky a Z, Leigh RJ. Dynamic properties of horizontal and vertical eye movements in parkinsonian syndromes. *Ann Neurol* [Internet]. 1996;39(3):368–77.
  49. Troost BT, Daroff RB. The ocular motor defects in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol* [Internet]. 1977;2(5):397–403.
  50. Clarke a H, Schönfeld U, Helling K. Unilateral examination of utricle and saccule function. *J Vestib Res*. 2003;13(4–6):215–25.
  51. Su H-C, Huang T-W, Young Y-H, Cheng P-W. Aging effect on vestibular evoked myogenic potential. *Otol Neurotol*. 2004;25(6):977–80.
  52. Garbutt S, Riley DE, Kumar AN, Han Y, Harwood MR, Leigh RJ. Abnormalities of optokinetic nystagmus in progressive supranuclear palsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2004;75(10):1386–94.
  53. Waitzman DM, Silakov VL, DePalma-Bowles S, Ayers a S. Effects of reversible inactivation of the primate mesencephalic reticular formation. II. Hypometric vertical

- saccades. *J Neurophysiol.* 2000;83(4):2285–99.
54. Clark RA, Demer JL. Effect of aging on human rectus extraocular muscle paths demonstrated by magnetic resonance imaging. *Am J Ophthalmol.* 2002;134(6):872–8.
  55. Clark RA, Isenberg SJ. The range of ocular movements decreases with aging. *J AAPOS.* 2001;5(1):26–30.
  56. Malessa S, Gaymard B. RS. Role of pontine nuclei damage in smooth pursuit impairment of progressive supranuclear palsy: a clinical-pathologic study. *Neurology.* 1994;44(4):716–21.
  57. MacAvoy MG, Gottlieb JP, Bruce CJ. Smooth-Pursuit Eye Movement Representation in the Primate Frontal Eye Field. *Cereb Cortex [Internet].* 1991 Jan 1;1(1):95–102.
  58. Goffinet AM, De Volder AG, Gillain C, Rectem D, Bol A, Michel C, et al. Positron tomography demonstrates frontal lobe hypometabolism in progressive supranuclear palsy. *Ann Neurol.* 1989;25(2):131–9.
  59. Dix M, Harrison M, Lewis P. Progressive supranuclear palsy (The Steele-Richardson-Olszewski Syndrome). A report of 9 cases with particular reference to the mechanism of the oculomotor disorder. *J Neurol Sci.* 1971;13(3):237–56.
  60. Steele JC, Richardson JC, Olszewski J. Progressive supranuclear palsy: A heterogeneous degeneration involving the brain stem, basal ganglia and cerebellum with vertical gaze and pseudobulbar palsy, nuchal dystonia and dementia. *Semin Neurol.* 2014;34(2):129–50.
  61. Zwergal A, La Fougère C, Lorenzl S, Rominger A, Xiong G, Deutschenbaur L, et al. Functional disturbance of the locomotor network in progressive supranuclear palsy. *Neurology.* 2013;80(7):634–41.
  62. Tarnutzer AA, Holy J, Straumann D, Büki B. Die aktuellsten Entwicklungen in der Schwindeldiagnostik. 2016;16(16):369–74.
  63. Brandt T, Dieterich M. Vestibular syndromes in the roll plane: Topographic diagnosis from brainstem to cortex. *Ann Neurol.* 1994;36(3):337–47.
  64. Karnath HO, Ferber S, Dichgans J. The neural representation of postural control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000;97(25):13931–6.
  65. Schaaf H, Kastellis G, Hesse G. Utriculusfunktion. *HNO [Internet].* 2013;61(8):692–8. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00106-013-2715-2>
  66. Bower JH, Maraganore DM, McDonnell SK, Rocca WA. Incidence of progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy in Olmsted County, Minnesota, 1976 to 1990. *Neurology [Internet].* 1997;49(5):1284–8.
  67. Bohnen N, Müller M, Koeppe R, Studenski S, Kilbourn M, Frey K, et al. History of falls in Parkinson's disease is associated with reduced cholinergic activity. *Neurology.* 2009;73(20):1670–6.
  68. Warren NM, Piggott MA, Perry EK, Burn DJ. Cholinergic systems in progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2005;128(2):239–49.
  69. Gilman S, Koeppe RA, Nan B, Wang CN, Wang X, Junck L, et al. Cerebral cortical and subcortical cholinergic deficits in parkinsonian syndromes. *Neurology.* 2010;74(18):1416–23.
  70. Di Fabio RP, Zampieri C, Tuite P. Gaze control and foot kinematics during stair climbing: characteristics leading to fall risk in progressive supranuclear palsy. *Phys Ther [Internet].* 2008;88(2):240–50.
  71. Di Fabio RP, Zampieri C, Henke J, Olson K, Rickheim D, Russell M. Influence of elderly executive cognitive function on attention in the lower visual field during step initiation.

- Gerontology. 2005;51(2):94–107.
72. Zampieri C, Di Fabio R. Balance and Eye Movement Training to Improve Gait in People With Progressive Supranuclear Palsy : Quasi-Randomized Clinical Trial. *Phys Ther*. 2008;88(12).